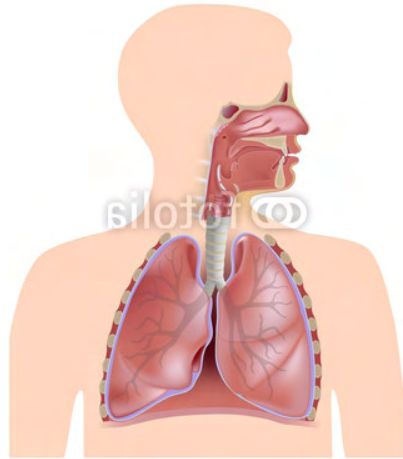


Vera Reuber

# Therapie der pulmonalen Hypertonie mit inhalativem Iloprost

---

Aktuelle Verlaufsbeobachtung unter  
Betrachtung von Aspekten der  
Lebensqualität



**INAUGURALDISSERTATION** zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2013

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen

Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

**Therapie der pulmonalen Hypertonie mit  
inhalativem Iloprost –  
Aktuelle Verlaufsbeobachtung unter Betrachtung von  
Aspekten der Lebensqualität**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Vera Reuber, geb. Menkel**

aus Kassel

Gießen, 2012

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. W. Seeger

Gutachter: Prof. Dr. A. Ghofrani  
Gutachter: Prof. Dr. M. Kracht

Tag der Disputation: 30. September 2013

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Anmerkend sei darauf hingewiesen, dass aus Gründen der besseren Schreib- und Lesbarkeit durchgängig auf die ausdrückliche Nennung beider Geschlechtsformen zugunsten des generischen Maskulinums verzichtet wurde. Daraus soll selbstverständlich keinerlei wertende Hervorhebung abgeleitet werden.

Meiner Großmutter  
Waltrud Menkel

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	DEFINITION UND KLASSIFIKATION.....	1
1.2	DIAGNOSTIK .....	4
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE .....	7
1.4	THERAPIEOPTIONEN .....	8
1.4.1	Allgemeines.....	8
1.4.2	Basistherapie .....	8
1.4.3	Spezifische Therapie.....	9
1.5	LEBENSQUALITÄT .....	11
1.6	FRAGESTELLUNG .....	13
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1	PATIENTEN .....	14
2.1.1	Patientenkollektiv .....	14
2.1.2	Einschlusskriterien .....	14
2.1.3	Ausschlusskriterien .....	14
2.1.4	Zeitlicher Rahmen .....	15
2.1.5	Einverständniserklärung .....	15
2.2	MESSPARAMETER .....	15
2.2.1	Fragebogen.....	15
2.2.2	6-Minuten-Gehtest und Borg-Index.....	17
2.3	STATISTIK.....	18
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1	EPIDEMIOLOGISCHE UND KLINISCHE DATEN .....	19
3.2	VERLAUF UNTER THERAPIE .....	21
3.3	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER PULMONALEN HYPERTONIE .....	27
3.4	LEBENSQUALITÄT .....	30
3.4.1	Zusammenhang der Lebensqualität mit 6MWD, NYHA-Klasse und mPAP .....	33
3.4.2	Therapiebeeinflussende Faktoren und Compliance .....	34
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>37</b>
4.1	INHALATIVE THERAPIE MIT ILOPROST .....	37

---

4.2	KLINISCHE SYMPTOMATIK, LEISTUNGSFÄHIGKEIT, HÄMODYNAMISCHE PARAMETER UND LABORWERTE .....	39
4.3	LEBENSQUALITÄT UND FRAGEBÖGEN ZUR LEBENSQUALITÄT .....	43
4.4	BEGRENZUNGEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT .....	45
4.5	FAZIT .....	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Summary.....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>lvi</b>
8.1	ABKÜRZUNGEN UND ZEICHEN.....	LVI
8.2	IN DER STUDIE VERWENDETER FRAGEBOGEN .....	LVIII
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>lxv</b>



# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und Klassifikation

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Erkrankung der Pulmonalgefäße und des rechten Herzens. Sie geht einher mit einer Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg<sup>49</sup>. Ein mPAP in Ruhe zwischen acht und 20 mmHg wird als normal angesehen<sup>1</sup>. Die PAH ist eine seltene Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von ungefähr zwei Fällen pro einer Million Einwohner<sup>14,31,38</sup>. Durch die zunächst sehr uncharakteristische und diskrete Symptomatik wie Leistungsminderung, Dyspnoe oder Müdigkeit ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig verzögert. Mit der Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten erhält die frühe und präzise Diagnose der Erkrankung jedoch eine zunehmende Bedeutung.

In den 1980er Jahren hatte ein Patient bei Diagnosestellung einer PAH eine mittlere Lebenserwartung von unter drei Jahren<sup>7</sup>. Deutliche Fortschritte in Diagnose und Therapie, wie spezifische medikamentöse Behandlungskonzepte, haben dazu geführt, dass die Erkrankung heute oft langfristig beherrschbar ist und sich die Prognose deutlich verbessert hat<sup>19,63</sup>. Eine Heilung der Erkrankung ist bis zum heutigen Zeitpunkt jedoch nicht möglich, wobei die operative Therapie der chronisch thromboembolische PH (CTEPH) eine Ausnahme darstellt<sup>32</sup>.

Bei längerer Erkrankungsdauer spielt die Überlastung des rechten Ventrikels eine immer größere Rolle, sodass die Symptomatik der Rechtsherzinsuffizienz in den Vordergrund tritt. Das Rechtsherzversagen ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit PH<sup>30</sup>.

Bereits 1891 beschrieb der Internist Ernst von Romberg in einer Veröffentlichung einen Fall von „isolierte(r) Sklerose der Lungenarterien“<sup>27</sup>. Der Patient hatte vor seinem Tod unter zunehmender Zyanose, Kurzatmigkeit und Rechtsherzversagen gelitten.

In den 50er-Jahren wurde durch André Cournand die diagnostische Katheterisierung des rechten Herzens und der Lungengefäße möglich. Er konnte auf die Selbstversuche Werner Forßmanns aufbauen <sup>27</sup>. Systematische hämodynamische Untersuchungen am kleinen Kreislauf wurden in den 60er-Jahren durch den Kardiologen Paul Wood durchgeführt <sup>27</sup>. Aktuelle Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse der historischen Arbeiten <sup>34</sup>.

Der erste Vorschlag einer einheitlichen Klassifikation der PH wurde 1973 bei einer internationalen Konferenz der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formuliert. Diese Klassifikation wurde seitdem wiederholt überarbeitet <sup>57</sup>. Die aktuelle Klassifikation der PH unterscheidet fünf Gruppen, hinzu kommt die Gruppe 1' (Tabelle 1).

**Tabelle 1 - Aktualisierte klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008). Nach: Diagnostik und Therapie der Pulmonalen Hypertonie, Europäische Leitlinien 2009 <sup>28</sup>**

### **1 – Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)**

- 1.1 Idiopathische PAH
- 1.2 Hereditäre PAH
  - 1.2.1. BMPR2-Mutationen
  - 1.2.2. ALK1, Endoglin-Mutationen (mit und ohne hereditäre hämorrhagische Telangiectasie)
  - 1.2.3 Unbekannte Mutationen
- 1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
- 1.4 Assoziiert mit:
  - 1.4.1 Bindegewbserkrankungen
  - 1.4.2 HIV-Infektion
  - 1.4.3 Portaler Hypertension
  - 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern
  - 1.4.5 Schistosomiasis
  - 1.4.6 Chronisch hämolytischer Anämie
- 1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

### **1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)**

### **2 – Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung**

- 2.1 Systolische Dysfunktion
- 2.2 Diastolische Dysfunktion
- 2.3 Valvuläre Erkrankungen

### **3 – Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie**

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- 3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiv/obstruktivem Muster
- 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7 Fehlentwicklungen

### **4 – Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)**

### **5 – Pulmonale Hypertonie mit unklarem oder multifaktoriellem Mechanismus**

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioleiomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden
- 5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse

BMPR-2 „bone morphogenetic protein receptor-2“, ALK-1 „activin receptor-like Kinase 1 gene“

## 1.2 Diagnostik

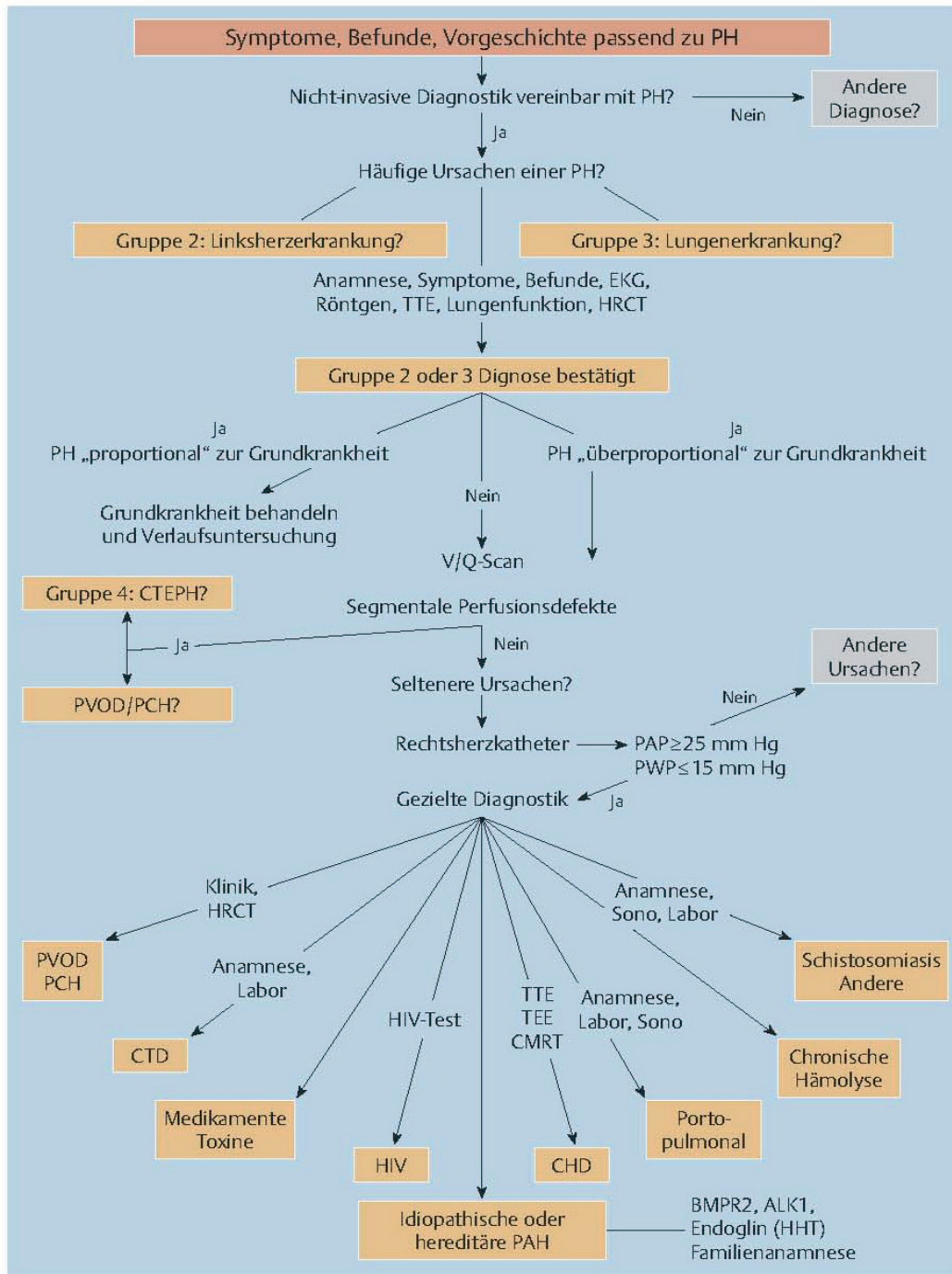
Die Symptomatik der PH ist zunächst sehr unspezifisch. Die Belastungsdyspnoe, eines der wesentlichen klinischen Symptome der PH, wird analog der Einteilung der WHO für Herzinsuffizienz in vier Schweregrade unterteilt (Tabelle 2). Weitere unspezifische Befunde sind Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Thoraxschmerzen, Synkopen, Ödeme und die Zunahme des Bauchumfangs <sup>28</sup>.

**Tabelle 2 - Funktionelle Klassifikation der WHO für die pulmonalen Hypertonie.**

**Nach: Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie (ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010) <sup>22</sup>**

<b>Klasse I</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse II</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse III</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
<b>Klasse IV</b>	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Belastung ohne Beschwerden ausführen können. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Den diagnostischen Algorithmus zum Vorgehen bei Hinweisen auf eine PH veranschaulicht Abbildung 1.



**Abbildung 1 - Diagnostischer Algorithmus bei Hinweisen für eine pulmonale Hypertonie. Nach: Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie (ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010) 22**

Mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags  
(Ansprechpartnerin Stephanie Steil)

Patienten mit klinischen Symptomen sollten frühestmöglich einer ausführlichen, auch apparativen Diagnostik zugeführt werden <sup>16</sup>. Zur Basisdiagnostik werden das Elektrokardiogramm, die Thoraxröntgenuntersuchung in zwei Ebenen, die Lungenfunktionsuntersuchung und ein Laborscreening auf zirkulierende Antikörper gezählt <sup>36</sup>.

Die Plasmaspiegel der **Biomarker** „brain natriuretic peptide“ (BNP) und des „N-terminal pro-brain natriuretic peptide“ (NT-pro BNP) korrelieren mit dem Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und der Prognose der Patienten. Diese Biomarker sind insbesondere ein Zeichen für rechtsventrikuläre Dilatation und Belastung. Zudem könnten diese Marker auch in frühen, symptomarmen Phasen für eine frühe Erkennung der Erkrankung genutzt werden <sup>1</sup>.

Bei der weiterführenden Diagnostik stellt die transthorakale **Echokardiographie** die wichtigste nicht-invasive Methode zum Screening, zur ätiologischen Abklärung, zur Prognoseabschätzung und zur Verlaufsbeobachtung dar <sup>36</sup>. Durch die Doppler Echokardiographie ist eine nicht-invasive Abschätzung des systolischen pulmonal-arteriellen Druckes (PAP) möglich geworden. Diese Methode ist durch die Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher und durch Ungenauigkeit der Messwerte limitiert <sup>1</sup>.

Als einfache Belastungsuntersuchung hat sich der **6-Minuten-Gehtest** etabliert. Hierbei werden die Patienten gebeten, innerhalb von sechs Minuten auf ebener Strecke soweit wie möglich zu gehen. Die Ergebnisse sind eine zuverlässige Hilfe bei der Festlegung des Schweregrades der Erkrankung, als Verlaufsparemeter und zur Überprüfung der Effizienz von Therapiemaßnahmen. Eine zurückgelegte Wegstrecke von >400-500 m innerhalb von sechs Minuten gilt als normal, Distanzen <300 m sind mit einer schlechten Prognose verknüpft <sup>36</sup>. Außerdem konnten Studien eine Korrelation der NYHA-Funktionsklasse mit der Wegstrecke zeigen <sup>1</sup>.

Auch die **Spiroergometrie** dient bei der Diagnostik der PH zur Verlaufsbeobachtung und Prognoseeinschätzung. Zudem ist die Objektivierung des Schweregrades der Erkrankung möglich <sup>36</sup>. Unter Anderem kann die maximale Sauerstoffaufnahme bei der Spiroergometrie bestimmt werden, die als unabhängiger Prognoseparameter gilt <sup>1,64</sup>.

Der **Rechtsherzkatheter** bleibt in der definitiven Diagnosestellung der PH unverzichtbar. Als bedeutende Messwerte werden dabei unter anderem der mPAP sowie das Herzzeitvolumen (HZV) bestimmt. Der pulmonale Gefäßwiderstand und die pulmonal-vaskuläre Resistance (PVR) können berechnet werden. Zudem wird zur ätiologischen Abklärung der Erkrankung eine Messung des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes (PCWP) durchgeführt. Die Vasoreagibilitätstestung während der Rechtsherzkatheteruntersuchung dient dazu, sog. Responder, die gut auf eine langfristige Therapie mit Kalziumantagonisten ansprechen können, von sog. Non-Respondern zu unterscheiden.

### 1.3 Pathophysiologie

In gesunden Pulmonalgefäßen besteht ein Gleichgewicht aus verengenden und erweiternden Einflüssen, sodass ein ausgeglichener Gefäßtonus entsteht. Die Muskulatur der Gefäße ist dabei vornehmlich in relaxiertem Zustand <sup>35</sup>.

Endothelzellen werden als bedeutende Regulatoren der vaskulären Funktion betrachtet <sup>44</sup>. Sie produzieren das vasodilatative Prostazyklin, ein Derivat der Arachidonsäure <sup>33</sup>. Es besitzt neben der cAMP-vermittelten Vasodilatation auch thrombozytenhemmende, anti-inflammatorische und antiproliferative Eigenschaften <sup>12,33</sup>. Die für die PAH typische verminderte Expression der Prostazyklinsynthase im Gefäßendothel führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Prostazyklin und seinem physiologischen Antagonisten Thromboxan A<sub>2</sub>. So überwiegen die Wirkungen des Thromboxans, mit Vasokonstriktion, vaskulärer Inflammation, Proliferation und Thrombosierung

Über die Zeit kommt es zu einer Fixierung der Gefäßstenosierung durch dysregulierte Zellproliferation („Remodeling“) <sup>63</sup>.

Dabei verursachen verschiedene Wachstumsfaktoren eine abnorme Proliferation und Migration der pulmonalen Gefäßzellen. Sie wirken chemotaktisch auf Muskelzellen, Fibroblasten und Endothelzellen und können eine Apoptose-Resistenz der Zellen verursachen <sup>23</sup>.

Pathophysiologisch werden Vasokonstriktion und vaskuläres Remodeling bei der PAH somit über ein Ungleichgewicht der antagonistisch wirkenden, endogenen Faktoren bedingt. Eine exogene Zufuhr von Prostazyklinen kann in der Therapie der Erkrankung als ein Ansatzpunkt dazu beitragen, diesem Ungleichgewicht entgegenzuwirken <sup>35</sup>.

## **1.4 Therapieoptionen**

### **1.4.1 Allgemeines**

Trotz der großen Fortschritte im Bereich der Therapiemöglichkeiten bleibt die PAH eine chronische, zum jetzigen Zeitpunkt unheilbare Erkrankung.

Es ist eine Erkrankung, die viele Bereiche des alltäglichen Lebens der Patienten betrifft. Psychosoziale Unterstützung hat einen hohen Stellenwert, da viele der Patienten Angst und Depression entwickeln <sup>16</sup>. Auch soziale Isolation und die Einschränkung der körperlichen Aktivität kann zu einer Verminderung der Lebensqualität führen <sup>55</sup>. Entgegen früherer Empfehlungen, wird heute eine milde körperliche Betätigung bis hin zu leichter Dyspnoe als positiv gewertet. Die Aktivität kann auch psychosoziale Probleme lindern helfen und dazu beitragen, die Lebensqualität zu verbessern <sup>17,43,56</sup>.

### **1.4.2 Basistherapie**

Bei Patienten mit IPAH wurden Veränderungen im Gerinnungs- sowie im Fibrinolysesystem und eine erhöhte Neigung zu thromboembolischen Komplikationen beschrieben <sup>16,25</sup>. Hinzu kommen unspezifische Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen wie Immobilität und



Rechtsherzversagen. Auf dieser Grundlage wird eine niedrig dosierte **orale Antikoagulation** mit Vitamin-K-Antagonisten insbesondere bei Patienten mit iPAH, hPAH und PH assoziiert mit Appetitzüglereinnahme und fehlenden Kontraindikationen empfohlen.

Durch **Diuretika** ist eine Reduzierung der Volumenbelastung des rechten Ventrikels möglich, sodass Flüssigkeitsretention, zentral-venöse Stauung, Aszites und periphere Ödeme gemindert werden können <sup>16,63</sup>.

Sauerstoffmangel führt in der Lunge zu einer hypoxischen Vasokonstriktion <sup>33</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass **Sauerstoffgabe** bei hypoxischen PH-Patienten zu einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes (PVR) führt <sup>16</sup>. Bei arteriellen  $pO_2$ -Werten  $<65\text{mmHg}$  wird eine Langzeitsauerstofftherapie empfohlen <sup>16,63</sup>.

### 1.4.3 Spezifische Therapie

Zur spezifischen Therapie der PAH stehen Prostazykline, Kalziumantagonisten (CCB), Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Endothelinrezeptoantagonisten (ERA) zur Verfügung <sup>16,63</sup>. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Besonderheiten der **Therapie mit Prostazyklinen**.

Prostazyklin als potenter Vasodilatator kann in der therapeutischen Anwendung auf unterschiedliche Weise substituiert werden. Die verschiedenen, synthetisch hergestellten Prostazklinanaloga unterscheiden sich dabei insbesondere in Pharmakokinetik, der eigentliche Wirkmechanismus bleibt nahezu identisch <sup>16</sup>. In der vorliegenden Arbeit soll insbesondere die Inhalation von Prostazyklinen hervorgehoben werden. Daneben besteht die Möglichkeit der intravenösen (i.v.-), der subkutanen (s.c.-) Substitution und der oralen Verabreichung <sup>3</sup>.

Als kontinuierliche i.v.-Dauerinfusion wurde erstmals 1984 Epoprostenol eingesetzt. Epoprostenol ist ein synthetisches Prostazyklin mit sehr kurzer Halbwertszeit. Der Verbesserung von Prognose, Symptomen, Belastbarkeit,

sowie hämodynamischer Werte stehen gefährliche mögliche Komplikationen gegenüber <sup>2</sup>. Die kontinuierliche Infusion macht die Implantation eines zentral-venösen Zugangs mit den dazugehörigen Risiken von Infektionen und Katheterthrombosen notwendig. Die kurze Halbwertszeit von Epoprostenol birgt die Gefahr eines überschießenden Lungenhochdrucks oder einer kardialen Dekompensation bei Unterbrechung der Therapie, wie z.B. durch Katheterdislokationen. Länger wirksame Prostanoiden wie Iloprost oder Treprostinil können diese speziellen Gefahren reduzieren <sup>63</sup>. Die systemische Anwendung von Treprostinil mittels subkutaner Dauerinfusion wird ebenfalls durch katheterassoziierte Probleme limitiert <sup>63</sup>.

Mit der Inhalation von Prostanoiden besteht die Möglichkeit, therapieassoziierte Komplikationen, wie sie bei der i.v.-, bzw. s.c.-Applikation auftreten, zu vermeiden und systemische Nebenwirkungen durch organselektive Deposition zu reduzieren <sup>63</sup>. Bei der Therapie mit inhalativem Iloprost konnten zudem eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter, der funktionellen Klasse sowie der Lebensqualität nachgewiesen werden <sup>11,48</sup>. Dabei kam es in einer Studie von Reichenberger et al. nicht zu negativen Auswirkungen auf den Lungenfunktionstest oder den Gasaustausch <sup>51</sup>. Zhang et al. beobachteten, dass Patienten mit IPAH besser auf die inhalative Therapie mit Iloprost ansprachen als Patienten mit anderen Formen der PH <sup>66</sup>.

Trotz der größeren chemischen Stabilität des Iloprost gegenüber Epoprostenol bleibt eine relativ kurze Halbwertszeit (20-25 min.) als Problematik in der therapeutischen Anwendung bestehen <sup>2</sup>. Die Halbwertszeit des Iloprost im Serum ist dabei viel kürzer (6-9 min.) als die lokale, pulmonale Vasodilatation, die bis zu zwei Stunden anhält <sup>11,47</sup>.

Nach aktuellen Richtlinien werden täglich sechs bis neun Inhalationen mit 2,5-5 µg/Inhalation für Patienten mit den funktionellen Klassen III und IV empfohlen <sup>16</sup>, was eine gute Compliance der behandelten Patienten verlangt. Als unerwünschte Wirkungen bei der inhalativen Anwendung werden Übelkeit, Husten, Erröten, Beinkrämpfe, Kiefer, Thorax- und Kopfschmerzen beschrieben <sup>51</sup>. Diese treten insbesondere in der Einstellungsphase der

Therapie, bzw. bei Dosiserhöhungen auf. Sie entsprechen weitestgehend den unerwünschten Wirkungen, die auch bei der i.v.-Applikation von Epoprostenol auftreten <sup>2</sup>. Unter Inhalationstherapie wurden außerdem vereinzelt synkopale Ereignisse <sup>48</sup> und das Auftreten von Bronchokonstriktionen beobachtet <sup>12,51</sup>.

Die heute zumeist verwendeten **Inhalationssysteme** sind sog. AAD-Systeme (Adaptive Aerosol Delivery). Durch das AAD-System werden die jeweils letzten drei Atemzüge des Patienten analysiert, sodass der Zeitpunkt der Abgabe des Aerosols auf das Atemmuster abgestimmt werden kann. HaloLite-, I-neb- und Prodose- Inhalationsgeräte arbeiten mit diesem System <sup>61</sup>. Eine vereinfachte Nutzung, kürzere Inhalationszeiten, größere Mobilität und eine deutliche Verminderung der Dosisvariabilität führten zu einer verbesserten Patientencompliance <sup>12,61</sup>.

## 1.5 Lebensqualität

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (Weltgesundheitsorganisation, 1993).

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein subjektives psychologisches Konstrukt, das den Gesundheitszustand aus der Perspektive des Individuums einschätzt. Gesundheit beschreibt nur einen Teilaspekt der allgemeinen Lebensqualität und steht neben Einflussfaktoren wie Wohlstand, Freiheit, Politik, Bildung, Kultur und Religion. (...) Die Abgrenzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leitet sich aus der WHO-Definition (WHO) von Gesundheit ab und umfasst

- (1) physische Gesundheit,
- (2) psychisches Wohlbefinden und
- (3) soziale Integration.“ <sup>13</sup>

„Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als individuelle Zufriedenheit mit physischen, sozialen und psychologischen Bereichen des Lebens definiert, wenn diese die Gesundheit beeinflussen oder von der Gesundheit beeinflusst werden.“ <sup>55</sup>

„In der Entwicklung von krankheitsspezifischen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität wird ein vereinfachtes Modell der Lebensqualität genutzt. Dabei geht man davon aus, dass das Leben durch die Fähigkeit und Möglichkeit seine Bedürfnisse zu erfüllen an Qualität gewinnt und eine Erkrankung durch die Einschränkung der Möglichkeit der Erfüllung die Lebensqualität beeinflusst.“ <sup>41</sup>

Diese verschiedenen Definitionen der Lebensqualität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität veranschaulichen, wie komplex dieses Thema ist. Nicht allein äußere Faktoren beeinflussen die Lebensqualität, sondern vielmehr auch die eigene Einstellung zum Körper und der Gesundheit, bzw. Krankheit. Objektiv messbare Parameter, wie bei der Erkrankung der pulmonalen Hypertonie z.B. die 6MWD oder der mPAP werden daher von den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich wahrgenommen und gewertet. Daraus resultiert häufig ein Missverhältnis zwischen den objektivierbaren Werten und der persönlichen Zufriedenheit <sup>5</sup>. Zudem kann eine Verbesserung der hämodynamischen Werte nicht automatisch auf eine Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, was weitere Messinstrumente, wie z.B. Fragebögen zur umfassenden Beurteilung des Gesundheitszustandes von Patienten erforderlich macht <sup>5</sup>.

Patienten mit PH können unter anderem durch Luftnot, Leistungsminderung, Therapienebenwirkungen, soziale Isolation und Emotionen wie Angst und Depression Einschränkungen ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfahren <sup>55</sup>.

Shafazand et al. beschrieben 2004 die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit PAH. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung gaben dabei Patienten mit PAH moderate bis schwere Beeinträchtigungen in

verschiedenen Bereichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an. Dabei standen insbesondere die körperliche Mobilität, emotionale Veränderungen, Schmerz, Schlaf, verminderte Kraft und soziale Isolation im Mittelpunkt <sup>55</sup>.

Die Verknüpfung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit objektivierbaren Verlaufsparemtern gelingt nicht einfach. Während z.B. eine Verbesserung der 6MWD mit Verbesserungen der Lebensqualität korreliert, konnten Taichman et al. dies für hämodynamische Messwerte nicht nachweisen <sup>58</sup>.

Ein Therapieerfolg kann also nicht allein aufgrund von Messwerten beurteilt werden. Ebenso wie eine Erkrankung alle Bereiche des Lebens beeinflusst, sollte sich auch eine Therapie am gesamten Menschen orientieren. Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehört dabei zur Beurteilung eines Therapieerfolges ebenso wie die Erfassung anderer Verlaufsparemeter.

## **1.6 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Betrachtung der Lebensqualität von Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die eine Therapie mit inhalativem Iloprost erhalten. Dabei wurden neben objektivierbaren Verlaufsparemtern wie Laborwerten und hämodynamischen Werten auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und deren mögliche Veränderung im Zeitraum der Therapie mit Iloprost untersucht.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Patientenkollektiv**

Die Patienten dieser Studie sind an unterschiedlichen Formen der PH erkrankt und werden am Zentrum für Innere Medizin des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen u.a. mit inhalativem Iloprost behandelt. Insgesamt konnten 71 Patienten in die Auswertung aufgenommen werden. Davon beantworteten 50 Patienten den vorbereiteten Fragebogen schriftlich, bzw. mündlich am Telefon.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

In die Studie wurden alle Patienten, die im Zeitraum der Datenerhebung mit inhalativer Iloprosttherapie behandelt wurden, eingeschlossen, wenn sie während der Datenerhebung oder vorher in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie oder auf einer der Stationen der Medizinischen Klinik II behandelt wurden. Dabei spielten Alter, Geschlecht und Dauer der Inhalationen keine Rolle.

#### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

Patienten, die vor Beginn der Datenerhebung die Therapie abgebrochen hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Daten von Patienten mit einer PH aufgrund einer interstitiellen Lungenerkrankung wurden bei der Auswertung nicht einbezogen.

#### **2.1.4 Zeitlicher Rahmen**

Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von November 2007 bis Februar 2009. Die Daten aus dem letzten Arztbrief vor Beginn der Inhalationen entsprechen den Baseline-Werten, die Daten des aktuellen Arztbriefes zum Ende der Datenerhebung den Follow-up-Werten.

#### **2.1.5 Einverständniserklärung**

Die Patienten wurden, bevor sie den Fragebogen zum Ausfüllen erhielten, bzw. zu Beginn des Telefongesprächs, über die Studie aufgeklärt und konnten sich für oder gegen die Teilnahme an der Befragung entscheiden. Zum Schutz der persönlichen Daten der Patienten erfolgte die Auswertung der Daten anonymisiert.

### **2.2 Messparameter**

#### **2.2.1 Fragebogen**

Im Rahmen der Studie wurde ein Fragebogen entwickelt, in dem Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Arzt-Patienten-Beziehung und zur Inhalation von Iloprost gestellt wurden. Einige Patienten beantworteten die Fragen auf Papierfragebögen, andere Patienten, die nicht persönlich getroffen werden konnten, wurden angerufen und die Fragen wurden telefonisch beantwortet.

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Excel Vers. 2007.

Die Entwicklung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Fragebogens für Patienten orientierte sich an standardisierten, krankheitsübergreifenden Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie dem SF-36 (short form 36 item) oder dem EQ-5D (EuroQol).

Zunächst werden in dem von uns erstellten Fragebogen fünf Bereiche gesundheitsbezogener Lebensqualität abgefragt: Beweglichkeit/Mobilität,

Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Es gibt jeweils drei Antwortstufen, die für jedes Item gesondert formuliert sind. Die drei Abstufungen lauten verallgemeinert: keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme.

Ein weiterer Teil des Fragebogens ist die visuelle Analogskala (VAS). Die VAS ist eine senkrechte Linie, die dem Patienten bei der Darstellung seines aktuellen Gesundheitszustandes helfen soll. Die Linie reicht von Null („schlechtest denkbarer Gesundheitszustand“) bis 100 („bestdenkbarer Gesundheitszustand“). Die Linie ist in Zehnerschritten mit Zahlenangabe und in Fünferschritten mit einer Markierung unterteilt. Die Patienten werden gebeten, einen vorgegebenen Punkt links der Skala mit dem Wert der Skala zu verbinden, der am ehesten ihrem heutigen Gesundheitszustand entspricht. Die VAS hat sich als praktikabel und aussagekräftig beim Einsatz in der Allgemeinbevölkerung erwiesen und auch bei der Anwendung bei Patienten (z. B. in der Schmerztherapie) gibt es mittlerweile viele Erfahrungen <sup>26</sup>.

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Aspekten gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde der von uns verwendete Fragebogen noch um einige speziell auf diese Studie abgestimmte Aspekte erweitert. So wurden die Patienten gebeten, ihren aktuellen Gesundheitszustand mit ihrem Gesundheitszustand vor Beginn der Inhalationen mit Iloprost zu vergleichen. Dafür standen wiederum drei Antwortstufen zur Verfügung („besser“, „im Großen und Ganzen etwa gleich“, „schlechter“). Die Patienten wurden außerdem gefragt, ob sie die empfohlene Anzahl an täglichen Inhalationen durchführen konnten. Falls „Nein“ geantwortet wurde, wurde nach dem Grund gefragt. Dabei waren einige Antworten vorgegeben (z.B. Zeitmangel, Schwierigkeiten bei der Anwendung des Gerätes, unerwünschte Wirkungen, keiner Besserung der Beschwerden), und es gab die Möglichkeit zur Eintragung eigener Anmerkungen.



Die Beziehung zwischen Arzt und Patient war Inhalt der nächsten Frage. Die Patienten konnten angeben, ob ihnen ein vertrauensvolles Verhältnis zum behandelnden Arzt „wichtig“ oder „nicht so wichtig“ ist.

Die letzte Frage bezog sich auf die zu Beginn der Inhalationsbehandlung durchgeführte Patientenschulung. Die Patienten wurden gefragt, ob sie das Angebot einer Wiederholung der Schulung sinnvoll fänden und an einer erneuten Schulung teilnehmen würden.

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen ist im Anhang dieser Arbeit zu finden.

### **2.2.2 6-Minuten-Gehtest und Borg-Index**

Die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) wird in Metern angegeben und ist die Distanz, die ein Patient innerhalb von sechs Minuten auf einem vorgegebenen Weg zurücklegt.

Die Testung der 6MWD wurde im Bereich der Ambulanz für pulmonale Hypertonie oder auf einer der Stationen der Medizinischen Klinik II durchgeführt. Die für die Testung genutzte Strecke ist 25 Meter lang, eben und relativ gerade. Klebeband zeigt den Verlauf der Strecke auf dem Boden an, jeder Meter ist mit einer extra Markierung versehen.

Zur Angabe des Grades der subjektiven Anstrengung hat sich der Borg-Index als zuverlässig und valide bewährt. Die heute verwendete Skala hat eine Einteilung von 0 (keine Atemnot) bis 10 (absolut atemlos) (Tabelle 3). Bei der Umrechnung alter zu neuer Borg-Werte wurde die unten stehende Tabelle verwendet. Wenn der Wert auf der alten Borg-Skala zwischen zwei Werten der neuen Skala lag, wurde die höhere Zahl der neuen Skala für die Datenerhebung übernommen.

**Tabelle 3 - GRAD DER SUBJEKTIVEN ANSTRENGUNG (Borg-Index).****Umrechnungstabelle alt vs. neu**

Alte BORG-Skala		BORG-Index Aktuelle Skala	
20		10	absolut atemlos
19	sehr sehr schwer	9	ganz schwer atemlos
18		8	
17	sehr schwer	7	sehr schwer atemlos
16		6	
15	schwer	5	schwer atemlos
14			
13	ein wenig schwer	4	deutlich atemlos
12			
11	noch leicht	3	mäßig atemlos
10		2	etwas atemlos
9	sehr leicht	1	ganz wenig
8			
7	sehr sehr leicht	0,5	fast überhaupt nicht
6		0	keine Atemnot

### 2.3 Statistik

Die Datenerhebung, sowie die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel Version 2007 (Microsoft GmbH, Unterschleißheim, Deutschland).

Die erhobenen Daten wurden mit SPSS (Version 19, IBM, Ehningen, Deutschland) statistisch ausgewertet.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $<0,05$  angesehen. Dies entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Der Korrelationskoeffizient wurde mit  $r$  nach Pearson berechnet.

Parametrische Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD), nicht-parametrische Daten als Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben.

Zum Vergleich der Gruppen wurde ein t-test, ANOVA oder Kruskal Wallis angewendet.

### 3 Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit inhalativer Iloprost-Therapie. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Datenerhebungen im klinischen Bereich, sowie die Ergebnisse der von den Patienten beantworteten Lebensqualitätsfragebögen beschrieben.

#### 3.1 Epidemiologische und klinische Daten

Zunächst werden epidemiologische und klinische Daten dargestellt (s. auch Tabelle 4). Die darin erwähnten Laborwerte und Lungenfunktionsparameter wurden vor Beginn der Inhalationen mit Iloprost erhoben.

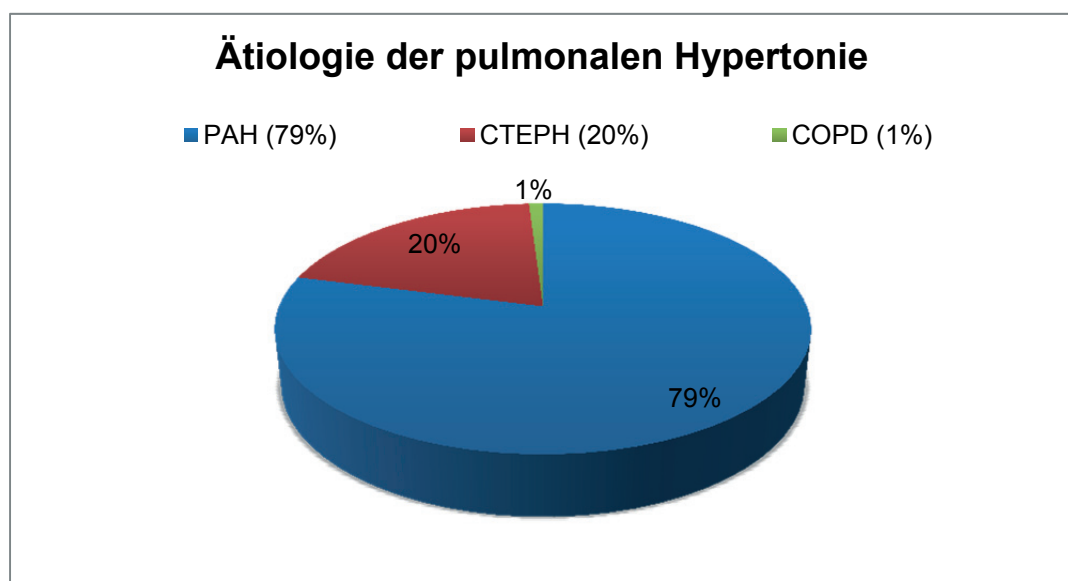
**Tabelle 4 - Charakteristika der in die Studie aufgenommenen Patienten zum Baseline-Zeitpunkt** (IQR = Interquartilenabstand, SD = Standardabweichung)

<b><u>Charakteristika der in die Studie aufgenommenen Patienten</u></b> (zum Baseline-Zeitpunkt) (n = 71, wenn nicht anders angegeben)	
	<b>Anzahl (%)</b>
weiblich	48 (68)
männlich	23 (32)
	<b>Mittelwert (±SD)</b>
Alter	56 (±16)
<b>Ätiologie</b>	<b>Anzahl (%)</b>
PAH	56 (79)
CTEPH	14 (20)
COPD	1 (1)
<b>Lungenfunktionsparameter</b>	<b>Mittelwert (±SD) / Median (IQR)*</b>
fev1/vc (%)	73,5 (±8,1)
total lung capacity (% of predicted)	98,5 (±18,1)
<b>Laborwerte</b>	
Kreatinin (mg/dl)	1,26 (±0,37)
Harnstoff (mg/dl)	51,71 (±28,39)
Kreatinin-Clearance (ml/min) (n=26)	45 (±26)
got (U/l)	34,21 (±27,63)
che (U/l)	7934,4 (±2400,54)
gpt (U/l)	24 (20,5)*
ggt (U/l)	39,5 (92)*

Zudem werden prognostisch relevante Parameter **vor Beginn der Iloprost-Therapie** beschrieben. Analog dazu wurden die Follow-up Werte **im Zeitraum der Inhalationstherapie** erhoben (s. auch Tabelle 5 - Prognostisch relevante Parameter (Baseline- vs. Follow-up-Werte), auf Seite 26).

Von den in die Auswertung aufgenommenen 71 Patienten waren 48 weiblich (68%) und 23 männlich (32%). Das Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Dezember 2008) war im Mittel  $56 \pm 12$  Jahre. Der jüngste Patient war 23 Jahre alt, der älteste 87.

56 der 71 Patienten waren an einer PAH (79%) erkrankt, 14 an einer CTEPH (20%) und einer an einer COPD (1%) (s. auch Abbildung 2).



**Abbildung 2 - Ätiologie der pulmonalen Hypertonie der von uns befragten Patienten**

Wir nahmen zwei Lungenfunktionsparameter in die Patientencharakteristik auf. Das forcierte expiratorische Volumen bezogen auf die Vitalkapazität ( $fev1/vc$  (%), Tiffeneau-Index) als klinischer Parameter einer pulmonalen Obstruktion lag im Mittel bei  $73,5 \pm 8,1\%$ . Die totale Lungenkapazität lag im Mittel bei  $98,5 \pm 18,1\%$ .

Eine Herzinsuffizienz kann zu einer Einschränkung der Nierenleistung führen. Als Marker zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate nahmen wir das Kreatinin im Serum in die Datenauswertung auf. Es lag im Mittel bei  $1,26 \pm 0,37 \text{ mg/dl}$ . Die Kreatinin-Clearance, die schon Nierenfunktionseinschränkungen anzeigen kann, wenn das Serumkreatinin noch im Normbereich liegt, konnte bei 26 Patienten bestimmt werden. Sie lag bei  $45 \pm 26 \text{ ml/min}$ .

Als weiteren Parameter der exkretorischen Nierenleistung diente der Harnstoff im Serum. Er lag bei  $51,71 \pm 28,39 \text{ mg/dl}$ .

Als Hinweis auf eine Leberschädigung durch Stauung bei Rechtsherzinsuffizienz aber auch als unerwünschte Wirkung einer medikamentösen Therapie betrachteten wir verschiedene Leberenzyme. Die GOT lag im Mittel bei  $34,21 \pm 27,63 \text{ U/l}$ . Die GPT wies einen Median von  $24 \text{ U/l} \pm 20,5 \text{ U/l}$  auf. Der Median der GGT lag bei  $39,5 \pm 92 \text{ U/l}$ . Die Cholinesterase lag im Mittel bei  $7934,4 \pm 2400,54 \text{ U/l}$ .

Als klinische Werte der Hämodynamik übernahmen wir bei Rechtsherzkatheteruntersuchungen gewonnene Befunde. Der mPAP lag zum Zeitpunkt vor Beginn der Inhalationen bei  $56,8 \pm 14,1 \text{ mmHg}$ .

Das Herzminutenvolumen (cardiac output, CO) als Marker der Herzleistung lag vor Inhalationsbeginn im Mittel bei  $3,82 \pm 0,96 \text{ l/min}$ .

Der Lungengefäßwiderstand (pulmonal vaskulärer Widerstand, PVR) konnte aus Parametern der Rechtsherzkatheteruntersuchung berechnet werden. Der Baseline-Wert lag im Mittel bei  $1104,9 \pm 469,5 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ .

Die Follow-up-Werte werden in Kapitel 3.2 beschrieben.

### **3.2 Verlauf unter Therapie**

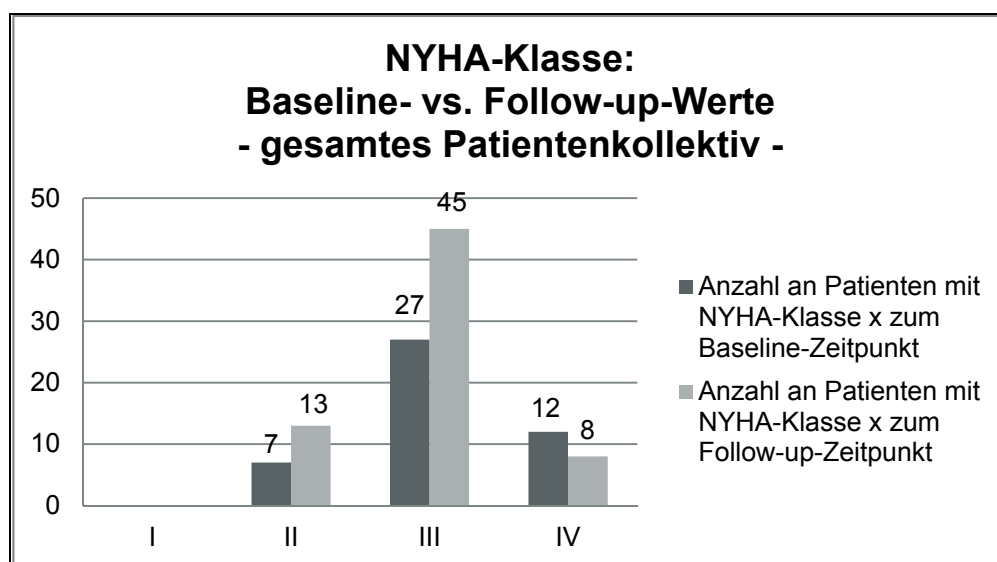
Den Verlauf von vor Beginn der Inhalationen bis zu den Werten unter Inhalationstherapie betrachteten wir zunächst anhand der klinischen Einteilung nach NYHA-Klassifikation.

Von den 46 Patienten, deren Baseline- und Follow-up-Werte erhoben werden konnten, verbesserten 11 (24%) ihre funktionelle Klasse, 30 (65%) blieben unverändert und 5 (11%) verschlechterten sich.

Zum Baseline-Zeitpunkt konnten die Daten von 46 Patienten bestimmt werden. Davon befanden sich 7 in NYHA-Klasse II (15,2%), 27 in NYHA-Klasse III (58,7%) und 12 Patienten in NYHA-Klasse IV (26,1%). Zum Follow-up-Zeitpunkt waren von den 66 erfassten Patienten 13 Patienten in NYHA-Klasse II (19,7%), 45 Patienten in NYHA-Klasse III (68,2%) und 8 in NYHA-Klasse IV (12,1%).

Die Unterschiede zwischen Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt sind statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

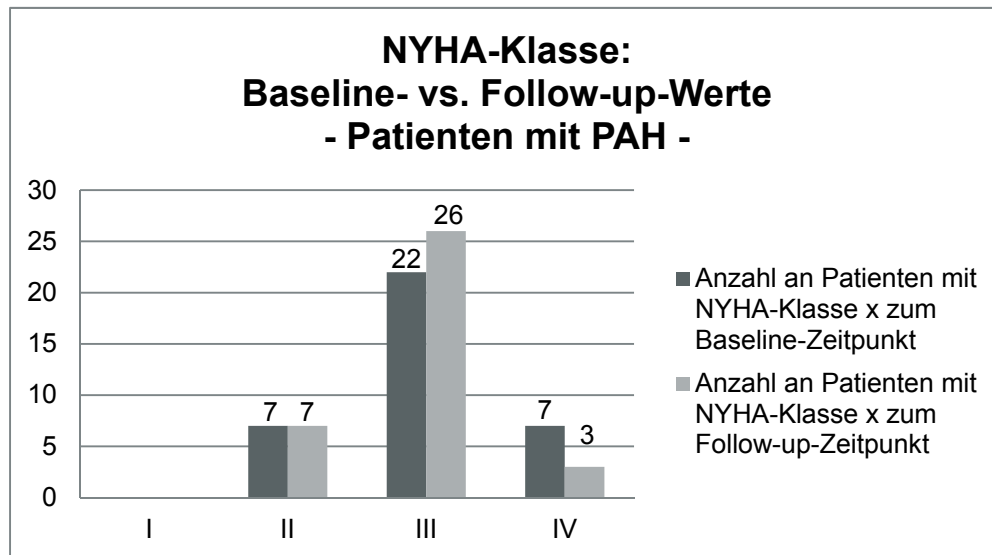
Abbildung 3 veranschaulicht den Verlauf.



**Abbildung 3 - NYHA-Klasse: Baseline vs. Follow-up-Werte im gesamten Patientenkollektiv**

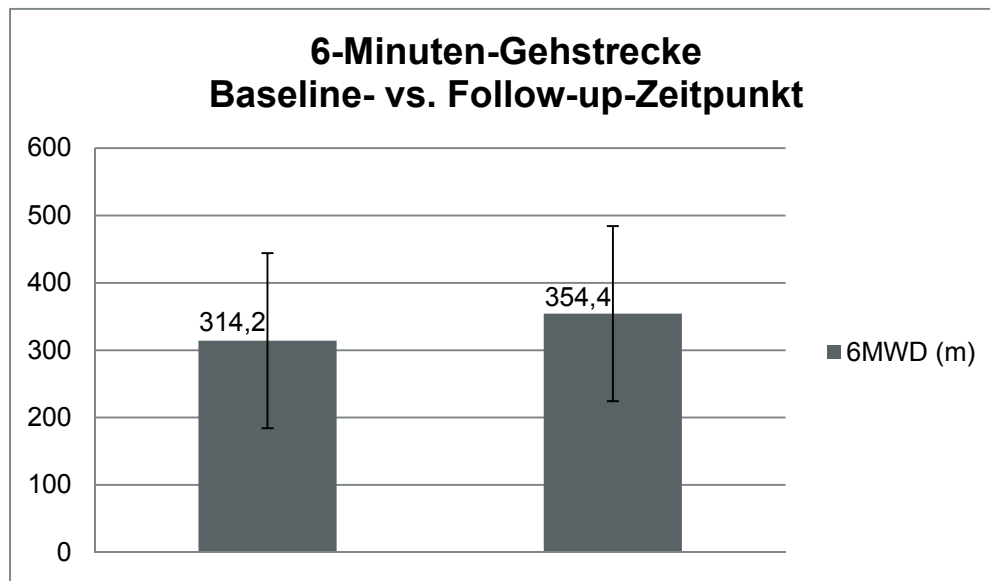
Zusätzlich zum gesamten Patientenkollektiv betrachteten wir die Veränderungen der NYHA-Klasse gesondert bei Patienten mit PAH (Abbildung 4). Von 36 Patienten, die an PAH erkrankt sind konnten sowohl Baseline- als auch Follow-up-Werte der NYHA-Klasse erhoben werden. 9 (25%) verbesserten ihre funktionelle Klasse, 22 (61%) blieben gleich, 5 (14%) verschlechterten sich.

Vor Beginn der Inhalationstherapie befanden sich 7 Patienten in NYHA-Klasse II (19,4%), 22 in NYHA-Klasse III (61,2%) und 7 in NYHA-Klasse IV (19,4%). Unter Therapie mit Iloprost waren 7 Patienten in NYHA-Klasse II (19,4%), 26 in NYHA-Klasse III (72,2%) und 3 in NYHA-Klasse IV (8,4%).



**Abbildung 4 - NYHA-Klasse: Baseline- vs. Follow-up-Werte bei Patienten mit PAH**

Als Parameter der körperlichen Belastbarkeit wurde die Wegstrecke im 6-Minuten-Gehtest erfasst. Zum Baseline-Zeitpunkt betrug die zurückgelegte Wegstrecke (6MWD)  $314,2 \pm 128,8$  m. Zum Follow-up-Zeitpunkt betrug sie  $354,4 \pm 131$  m (relative Differenz plus 13%) (bitte s. auch Abbildung 5). Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5 - 6-Minuten-Gehstrecke: Baseline- vs. Follow-up-Werte**

Die Angabe der subjektiven Anstrengung während des 6-Minuten-Gehtests erfolgte mittels Borg-Index. Vor Beginn der Inhalationen wurde im Mittel ein Wert von 4 (deutlich atemlos) angegeben, unter Iloprost-Therapie ein Wert von 3 (mäßig atemlos).

Der maximale Sauerstoffabfall (max. O<sub>2</sub> decrease) während der Erfassung der 6MWD, wurde zum Baseline-Zeitpunkt bei 26 Patienten bestimmt. Er lag bei 83±12%. Zum Follow-up-Zeitpunkt wurde der Wert bei 36 Patienten erhoben und lag bei 86±10% (relative Differenz plus 4%). Diese Veränderung ist statistisch signifikant (p=0,002).

Der Ausgangswert für die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCOc) wurde bei 39 Patienten bestimmt. Er lag bei 56±25,4%. Zum Follow-up-Zeitpunkt wurden 56 Patienten erfasst, der Mittelwert lag bei 53±20%. Die relative Differenz dieser Werte liegt somit bei minus 5%.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub> max.) während der Spiroergometrie wurde zum Baseline-Zeitpunkt bei 24 Patienten bestimmt. Dabei lag der Mittelwert bei 12,2±3,6ml/kg/min. Zum Follow-up-Zeitpunkt wurde die maximale Sauerstoffaufnahme bei 14 Patienten bestimmt. Der Mittelwert lag bei 12,5±4,01ml/kg/min, was einer relativen Differenz von plus 2% entspricht. Diese Veränderung ist statistisch signifikant (p=0,03).



Die Ausgangswerte der prognostisch relevanten hämodynamischen Parameter wurden bereits in Kapitel 3.1 erwähnt. An dieser Stelle wird der Verlauf beschrieben.

Der mPAP lag zum Baseline-Zeitpunkt bei  $56,8 \pm 14,1$  mmHg. Unter Iloprosttherapie konnte ein Mittelwert von  $54,2 \pm 13,4$  mmHg erhoben werden. Dies entspricht einer relativen Differenz von minus 5%.

Das Herzminutenvolumen (CO) lag vor Inhalationsbeginn im Mittel bei  $3,82 \pm 0,96$  l/min. Der Follow-up-Wert lag bei  $4,3 \pm 1,4$  l/min. Die relative Differenz liegt demnach bei plus 13%.

Der Lungengefäßwiderstand (PVR) lag vor Inhalationsbeginn im Mittel bei  $1104,9 \pm 469,5$  dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>. Der mittlere Follow-up-Wert lag bei  $970,1 \pm 640,3$  dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>, was einer relativen Differenz von minus 12% entspricht.

Der Herzindex (Cardiac index) als Parameter zur Beurteilung der Herzleistung unter Mitbetrachtung der Körperoberfläche, lag zum Baseline-Zeitpunkt im Mittel bei  $2,12 \pm 0,53$  l/min/m<sup>2</sup>. Der mittlere Follow-up-Wert betrug  $2,47 \pm 0,72$  l/min/m<sup>2</sup>.

Harnsäure und BNP/proBNP wurden als laborchemische Verlaufsp Parameter vor Beginn der Inhalationen und zum Follow-up-Zeitpunkt bestimmt.

Die Harnsäure als Hypoxiemarker lag vor Inhalationsbeginn im Mittel bei  $7,2 \pm 2,3$  mg/dl. Zum Follow-up-Zeitpunkt betrug der Mittelwert  $6,97 \pm 2,3$  mg/dl, was einer relativen Differenz von minus 3% entspricht.

Das BNP/proBNP wurde als Marker einer Herzbelastung bestimmt. Vor Beginn der Inhalationen konnte bei 24 Patienten das BNP bestimmt werden, wobei der Median bei  $208,5 \pm 248,8$  ng/l lag. Der Median des nur zu diesem Zeitpunkt bestimmten proBNP lag bei  $1050 \pm 3049$  ng/l.

Zum Follow-up-Zeitpunkt wurde das BNP bei 68 Patienten bestimmt. Der Median lag bei  $125 \pm 330$  ng/l, was einer relativen Differenz zum Ausgangswert von minus 40% entspricht.

Diese Veränderung ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Die Veränderungen der anderen Verlaufsparemeter (außer NYHA-Klassifikation, 6MWD, max. O<sub>2</sub> decrease, VO<sub>2</sub> max., BNP) waren nicht signifikant.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die erhobenen Verlaufsparemeter zum Baseline- und Follow-up-Zeitpunkt.

**Tabelle 5 - Prognostisch relevante Parameter (Baseline- vs. Follow-up-Werte)**

<b><u>Prognostisch relevante Parameter</u></b>		
	<b>Baseline-Zeitpunkt</b> (n = 58, wenn nicht anders angegeben)	<b>Follow-up-Zeitpunkt</b> (n = 66, wenn nicht anders angegeben)
<b>NYHA - Klasse (n=46)</b>	<b>Anzahl (%)</b>	<b>Anzahl (%)</b>
II	7 (15,2)	13 (19,7)
III	27 (58,7)	45 (68,2)
IV	12(26,1)	8 (12,1)
	<b>Mittelwert (±SD)/Median (IQR)*</b>	<b>Mittelwert (±SD)/Median (IQR)*</b>
6MWD (m)	314,2 (±128,8)	354,4 (±131)
max. O <sub>2</sub> Abfall (%)	83 (±12,2) (n=26)	85,92 (±10,15) (n=36)
DLCOc (%)	56 (±25,4) (n=39)	53,02 (±20,35) (n=56)
VO <sub>2</sub> max.	12,2 (±3,6) (n=24)	12,5 (±4,01) (n=14)
 Borg - Index (x/10)	 4 (2)* (n=11)	 3 (2)*
<b>Hämodynamik</b>		
mPAP (mmHg)	56,8 (±14,1)	54,2 (±13,4)
Herzminutenvolumen (l/min)	3,82 (±0,96)	4,3 (±1,4)
PVR (dyn*sec*cm <sup>-5</sup> )	1104,9 (±469,5)	970,1 (±460,3)
Herzindex (l/min/m <sup>2</sup> )	2,12 (±0,53)	2,47 (±0,72)
<b>Laborwerte</b>		
Harnsäure (mg/dl)	7,2 (± 2,3)	6,97 (±2,3)
 BNP (ng/l)	 208,5 (248,8)* (n=24)	 125 (330)*
proBNP (ng/l)	1050 (3049)* (n=17)	

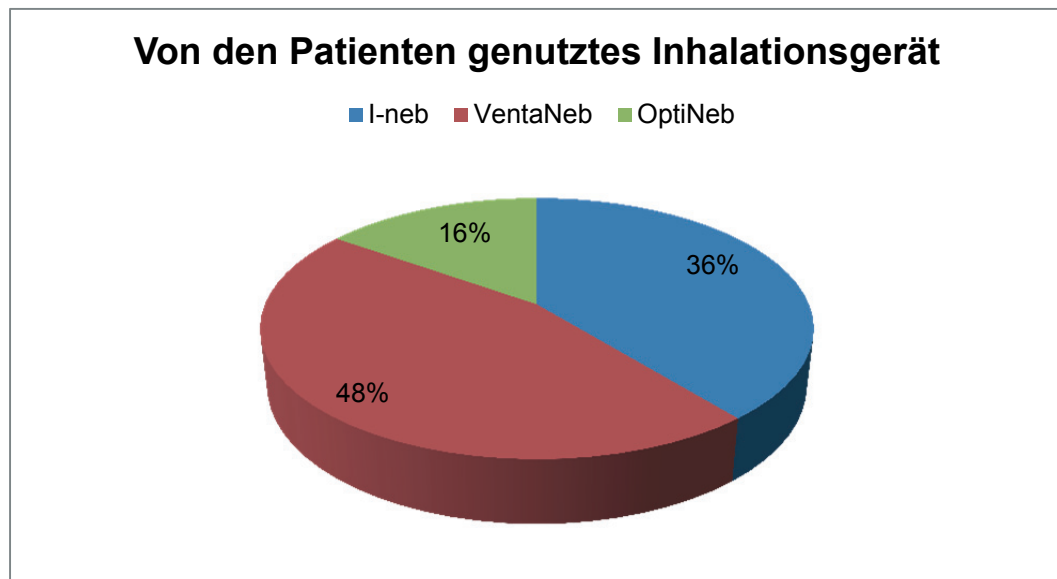
### 3.3 Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie

Neben genauen Angaben zur Iloprost-Inhalation, wie dem Inhalationsgerät und der Anzahl der Inhalationen wurde auch die zusätzliche medikamentöse Therapie erfasst.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die erhobenen Daten.

**Tabelle 6 - Medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie der in die Studie aufgenommenen Patienten (wenn bekannt mit Dosierungsangaben)**

<b><u>Therapie</u></b>	
<b>Inhalationsgerät (n = 44)</b>	<b>Anzahl (%)</b>
I-neb	16 (36)
I-neb Dosierung (µg) (n = 15)	
2,5	6 (40)
5	9 (60)
VentaNeb	21 (48)
VentaNeb Dosierung (Inhalationen/d) (n = 5)	
9	3 (60)
7	1 (20)
4	1 (20)
OptiNeb (n = 3)	7 (16)
OptiNeb Dosierung	
50µg/d	2 (66,7)
40 µg/d	1 (33,3)
<b>Frequenz (Inhalationen/d) (n = 66)</b>	
9	9 (14)
8	5 (7)
7	4 (6)
6	33 (50)
5	6 (9)
4	9 (14)
<b>Weitere Medikamente (Baseline) (n = 71)</b>	
nur Sildenafil	29 (40,8)
nur ERA	4 (5,6)
Sildenafil + ERA	24 (33,8)
Sildenafil + Glivec	1 (1,4)
ERA + Glivec	2 (2,8)
Sildenafil + ERA + Glivec	5 (7,1)
keine weiteren Medikamente	6 (8,5)



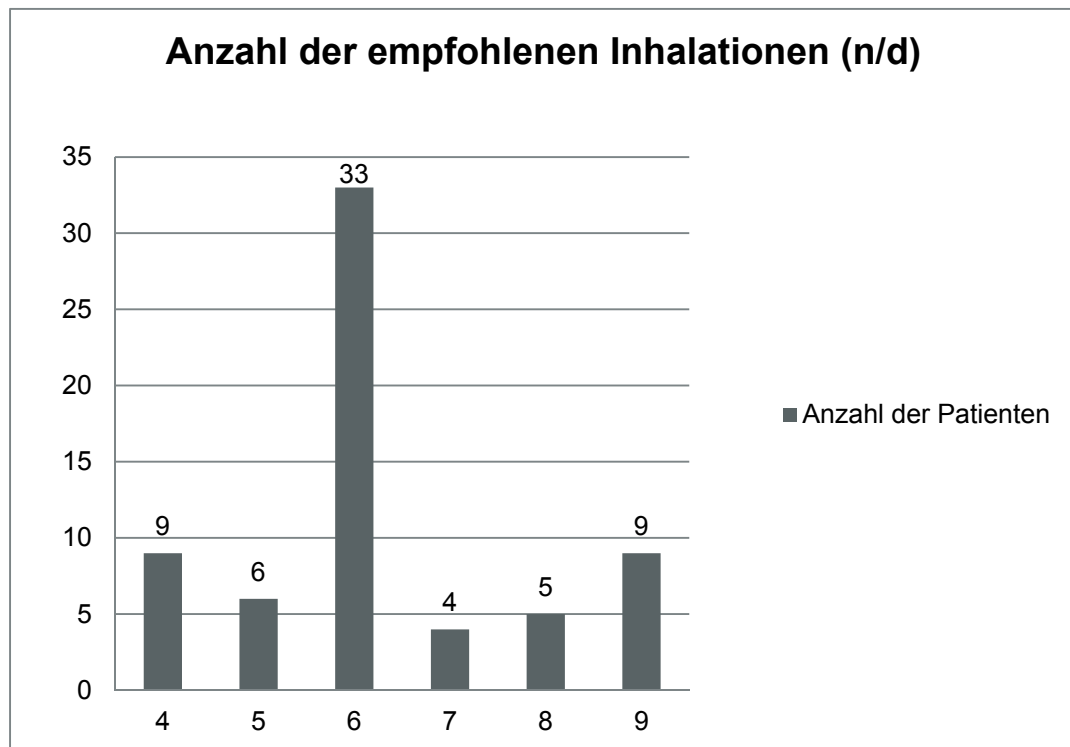
**Abbildung 6 - Von den Patienten genutztes Inhalationsgerät**

Die Dosierung wurde mit der Einführung des I-neb-Inhalationsgerätes vereinfacht, sodass hier die Dosierungsangaben besser möglich sind als bei den anderen Inhalationsgeräten.

Von den Patienten, die das I-neb-Inhalationssystem nutzten inhalierten neun (60%) 5µg, sechs (40%) 2,5µg.

Die Dosierungsangaben der anderen Inhalationssysteme waren sehr lückenhaft und werden daher hier nicht weiter dargestellt (bitte siehe auch Tabelle 6).

Wie Abbildung 7 veranschaulicht, wurde 33 der erfassten Patienten empfohlen, sechsmal pro Tag zu inhalieren (50%), neun (14%) neunmal pro Tag und neun (14%) viermal pro Tag. Die übrigen Patienten erhielten die Empfehlung acht-, sieben- oder fünfmal pro Tag zu inhalieren.



**Abbildung 7 - Anzahl der empfohlenen Inhalationen (n/d)**

Die zusätzliche Medikation wurde zum Zeitpunkt des Inhalationsbeginns erhoben. Dabei nahmen 29 Patienten (40,8%) nur Sildenafil (Revatio oder Viagra) zusätzlich zur Inhalation mit Iloprost ein, 24 (33,8%) nahmen Sildenafil und einen Endothelinrezeptoantagonisten (Thelin oder Tracleer). Sechs Patienten (8,5%) erhielten keine zusätzliche Medikation.

Die übrigen Patienten (n=12) erhielten nur einen ERA (n=4, 5,6%), nur Glivec (n=1, 1,4%) oder Kombinationen aus ERA und Glivec (n=2, 2,8%) oder Kombinationen aus Sildenafil, ERA und Glivec (n=5, 7,1%).

---

### **3.4 Lebensqualität**

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Daten, die aus Arztbriefen erhoben wurden, erhielten die erfassten Patienten zum Follow-up-Zeitpunkt Fragebögen zur Lebensqualität und zur Anwendung der Iloprost-Inhalationen.

80% der von uns befragten Patienten gaben eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes - verglichen mit der Situation vor Beginn der Inhalationen – an (s. auch Kapitel 3.4.2).

Die Angaben der Patienten zu den verschiedenen Bereichen des Lebensqualitätsfragebogens (Mobilität, Versorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen, Angst) sind in Tabelle 7 aufgeführt.

**Tabelle 7 - Lebensqualität der in die Studie aufgenommenen Patienten (zum Follow-up-Zeitpunkt)**

<b><u>Lebensqualität zum Follow-up-Zeitpunkt</u></b> (n = 48)	
	<b>Anzahl (%)</b>
<b>Mobilität</b>	
keine Einschränkung	19 (40)
mäßige Einschränkung	26 (54)
starke Einschränkung	3 (6)
<b>Versorgen</b>	
keine Einschränkung	25 (52)
mäßige Einschränkung	17 (35)
starke Einschränkung	6 (13)
<b>allgemeine Tätigkeiten</b>	
keine Einschränkung	17 (35)
mäßige Einschränkung	25 (52)
starke Einschränkung	6 (13)
<b>Schmerzen</b>	
keine Schmerzen	19 (40)
erträgliche Schmerzen	26 (54)
starke Schmerzen	3 (6)
<b>Angst</b>	
keine Angst	26 (54)
erträgliche Angst	21 (44)
starke Angst	1 (2)
<b>Vergleich: Heutiger Gesundheitszustand /Gesundheitszustand vor Inhalation</b>	
besser	38 (80)
gleich	5 (10)
schlechter	5 (10)
<b>Mittelwert (±SD)</b>	
<b>heutiger Gesundheitszustand</b> (visuelle Analogskala)	59,2 (±17,6)

Dabei fiel auf, dass jeweils die Hälfte oder mehr als die Hälfte der Patienten (n=25-26, 52-54%) angaben, in den Bereichen der Mobilität, der allgemeinen Tätigkeiten und der Schmerzen „mäßige Einschränkungen“, bzw. „erträgliche Schmerzen“ zu haben. Mehr als die Hälfte der Patienten (n=25-26, 52-54%) gaben an, im Bereich Versorgen und Angst „keine Einschränkungen“, bzw. „keine Angst“ zu haben. Diese Angaben werden in Abbildung 8 bis Abbildung 12 veranschaulicht.

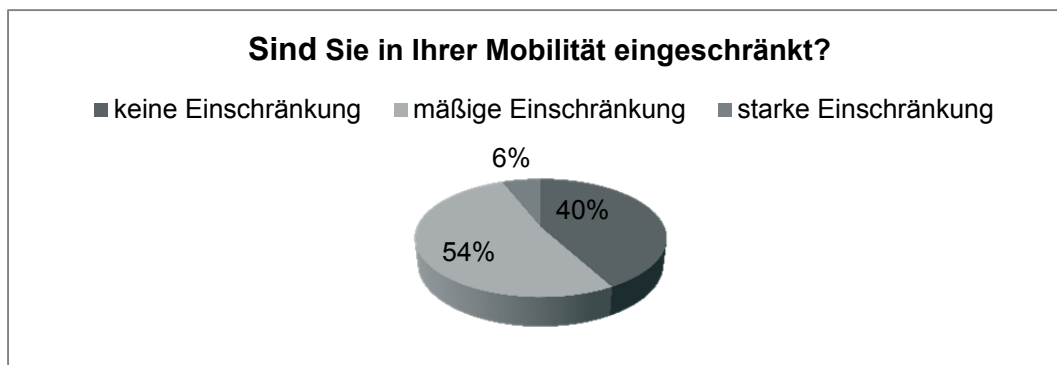


Abbildung 8 - Lebensqualitätsfragebogen: Sind Sie in Ihrer Mobilität eingeschränkt?

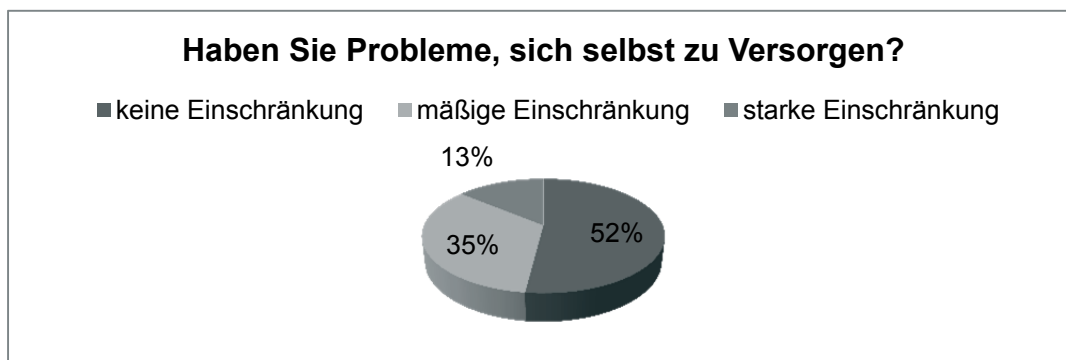


Abbildung 9 - Lebensqualitätsfragebogen: Haben Sie Probleme, sich selbst zu Versorgen?

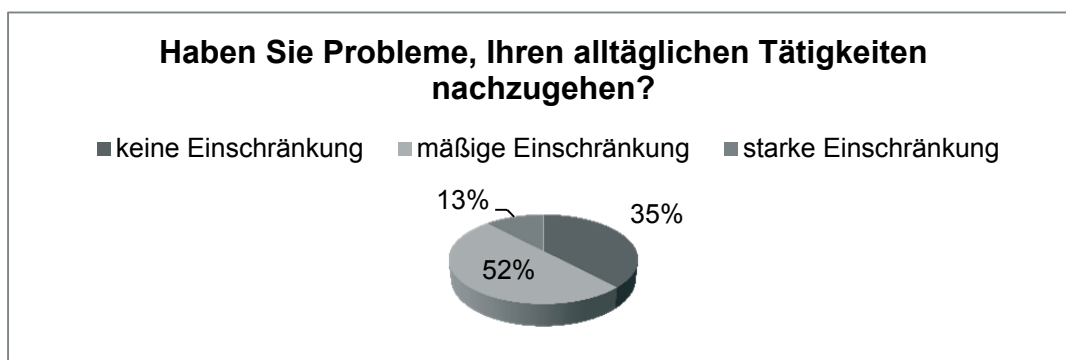


Abbildung 10 - Lebensqualitätsfragebogen: Haben Sie Probleme, Ihren alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen?



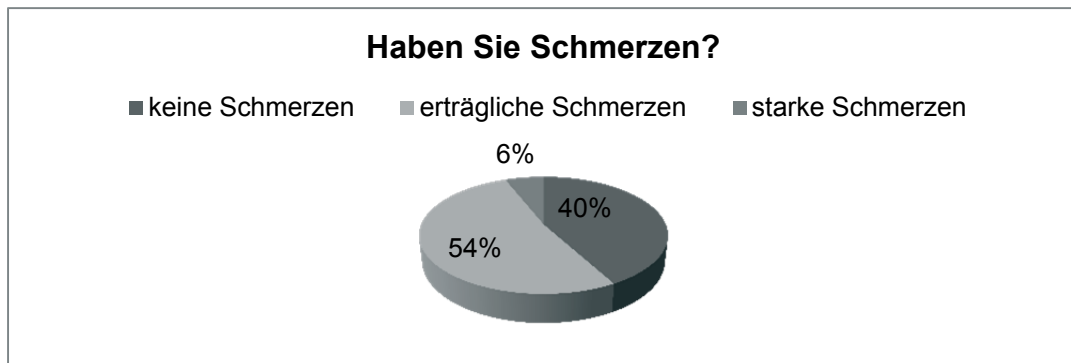


Abbildung 11 - Lebensqualitätsfragebogen: Haben Sie Schmerzen?

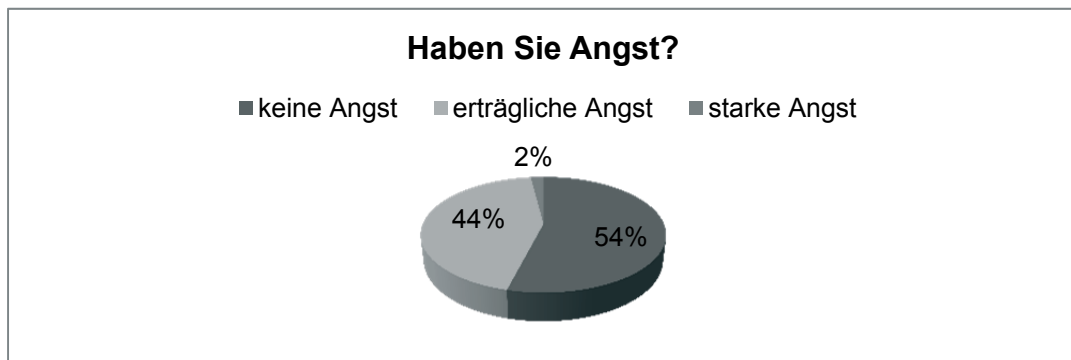


Abbildung 12 - Lebensqualitätsfragebogen: Haben Sie Angst?

### 3.4.1 Zusammenhang der Lebensqualität mit 6MWD, NYHA-Klasse und mPAP

Uns interessierten die Zusammenhänge von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und objektivierbaren Werten wie der 6-Minuten-Gehstrecke, der NYHA-Klasse und dem mPAP als hämodynamischen Wert.

Dabei fiel auf, dass die 6-Minuten-Gehstrecke eine signifikante Korrelation mit den Dimensionen Mobilität ( $p=0,06$ ), Versorgen ( $p=0,004$ ) und allgemeine Tätigkeiten ( $p=0,002$ ) des Lebensqualitäts-Fragebogens aufweist.

Die NYHA-Klasse korreliert in den Bereichen Mobilität ( $p=0,02$ ), Versorgen ( $p=0,003$ ), allgemeine Tätigkeiten ( $p=0,003$ ) und Schmerzen ( $p=0,002$ ) signifikant mit der Lebensqualität.

Der mittlere pulmonal-arterielle Druck korreliert nicht signifikant mit der Lebensqualität.

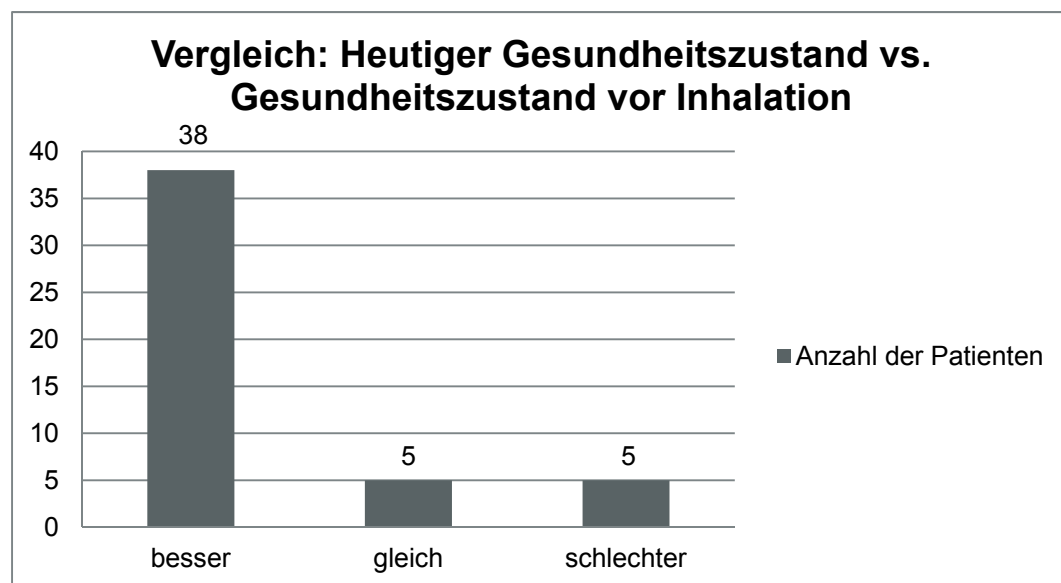
Diese Zusammenhänge werden auch in Tabelle 8 veranschaulicht.

**Tabelle 8 - Korrelation der Lebensqualität mit 6MWD, NYHA-Klasse und mPAP**

	Mobilität		Versorgen		allg. Tätigkeiten		Schmerzen		Angst		Anzahl
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	
<b>6MWD</b>	0,06	-0,29	0,004	-0,43	0,002	-0,46	0,31	-0,16	0,23	-0,19	43
<b>NYHA</b>	0,02	0,33	0,003	0,43	0,003	0,43	0,002	0,44	0,25	0,17	46
<b>mPAP</b>	0,51	0,10	0,66	-0,07	0,89	0,02	0,65	0,07	0,86	-0,03	41

### 3.4.2 Therapiebeeinflussende Faktoren und Compliance

38 Patienten (80%) gaben an, dass es ihnen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Inhalationstherapie besser ginge, fünf (10%) beschrieben keine Veränderung und fünf (10%) gaben eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes im Vergleich zu ihrem Gesundheitszustand vor Beginn der Inhalationen an (s. auch Abbildung 13).



**Abbildung 13 - Lebensqualitätsfragebogen: Vergleich des heutigen Gesundheitszustandes mit dem Gesundheitszustand vor Inhalation**

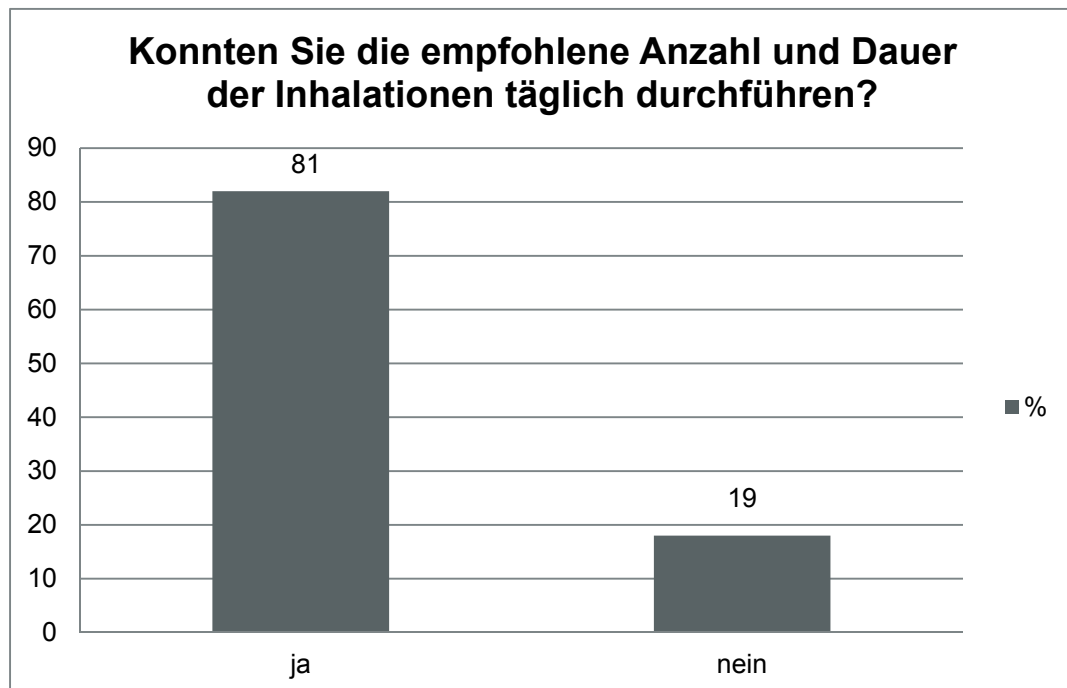
Auf der visuellen Analogskala, die als Veranschaulichung des aktuellen Gesundheitszustandes diente, wurde im Mittel ein Wert von ca. 60 markiert, mit einer Standardabweichung von 18.

Die Patienten wurden außerdem zu Aspekten der Compliance sowie zu therapiebeeinflussenden Faktoren befragt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9 - Therapiebeeinflussende Faktoren und Compliance**

<b><u>Therapiebeeinflussende Faktoren und Compliance</u></b> (n = 48)	
	<b>Anzahl (%)</b>
<b>Inhalationen durchgeführt?</b>	
Ja	39 (81)
Nein	9 (19)
<b>unerwünschte Wirkungen</b> (z.B Flush, Kopfschmerzen, Kiefer- schmerzen, Nasenbluten, Hypotonie)	13 (27)
Keine	35 (73)
Besserung der UW nach Einstellungsphase	3 von 13 (23)
<b>Arzt-Patienten-Verhältnis</b>	
Wichtig	31 (65)
nicht so wichtig	17 (35)
<b>erneute Teilnahme an Schulung?</b>	
ja	14 (29)
Nein	34 (71)

39 Patienten (81%) gaben an, die Inhalationen wie empfohlen durchgeführt zu haben, neun (19%) verneinten dies. Abbildung 14 veranschaulicht das Verhältnis.



**Abbildung 14 - Fragebogen Therapiebeeinflussende Faktoren und Compliance: Konnten Sie die empfohlene Anzahl und Dauer der Inhalationen täglich durchführen?**

Bei 13 Patienten (27%) kam es durch die Inhalation zu unerwünschten Wirkungen wie Flush, Kopfschmerzen, Kieferschmerzen, Nasenbluten oder Hypotonie, welche die häufigsten Gründe für das Abweichen von der Therapieempfehlung waren. Bei drei dieser Patienten besserten sich die unerwünschten Wirkungen nach der Einstellungsphase. 35 Patienten (73%) beschrieben keine unerwünschten Wirkungen.

Ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis kann bei der Umsetzung von Therapieempfehlungen hilfreich sein. Für 31 der befragten Patienten (65%) ist ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis „wichtig“, für 17 (35%) „nicht so wichtig“.

Schwierigkeiten im Umgang mit dem Inhalationsgerät könnten zu Incompliance führen. Zu Beginn einer Inhalationstherapie wird eine Patientenschulung durchgeführt, bei der auch eine Einweisung in die Geräte erfolgt. Eine erneute Teilnahme an einer Patientenschulung im Verlauf der Inhalationstherapie könnte eine Möglichkeit sein, Schwierigkeiten zu beheben. 14 Patienten (29%) fänden eine erneute Schulung sinnvoll und würden daran teilnehmen, 34 (71%) nicht.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt eine Verlaufsbeobachtung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie dar, die eine inhalative Iloprost-Therapie erhalten. Sie betrachtet dabei insbesondere Aspekte der Lebensqualität und der Compliance. Damit ermöglicht die Arbeit neben der Einschätzung des Verlaufs der Laborwerte und der hämodynamischen Parameter einen Einblick in das Befinden der Patienten. Durch die Anwendung von Fragebögen mit den Schwerpunkten Lebensqualität, Compliance und Anwendung der Therapie konnten einschränkende Faktoren der Lebensqualität und die Ursachen von Schwierigkeiten mit der Umsetzung der Therapieempfehlung herausgearbeitet werden.

### 4.1 Inhalative Therapie mit Iloprost

Bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie werden verschiedene Therapieansätze verfolgt. Auch die wichtige Rolle des inhalativen Iloprost wird dabei immer wieder durch Studien gestützt <sup>11,35,46,48</sup>.

Mehr noch als bei anderen Therapieformen scheint ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis bei der Inhalationstherapie zu einem möglichen Therapieerfolg beizutragen <sup>52</sup>. 65% der von uns befragten Patienten gaben an, dass ihnen ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis wichtig sei. Rubin et al. beschreiben schlechte Compliance als Hauptgrund für das Therapieversagen inhalativer Medikamente und verpflichten den behandelnden Arzt zu einer wiederholten und erklärenden Besprechung der inhalativen Therapie mit dem Patienten <sup>52</sup>. Dabei sollte zum Einen auf die Anwendung der Inhalationsgeräte eingegangen werden, zum Anderen aber auch auf den Nutzen und die medizinische Wichtigkeit der Inhalationen. Das Einhalten der Therapieempfehlung ist auch laut Takemura et al. signifikant mit wiederholten Einweisungen in die Inhalationstechnik verknüpft <sup>59</sup>. Von den von uns befragten Patienten würden 29% an einer erneuten Schulung teilnehmen, wenn diese im Krankenhaus angeboten würde. Vermutlich läge

die Zustimmung zu einer erneuten Einweisung noch deutlich höher, wenn sie selbstverständlich mit dem regelmäßigen Arztgespräch verknüpft wäre.

Aus den von uns ausgewerteten Fragebögen geht hervor, dass sich Patienten neben der Auffrischung der Inhalationstechnik und des Umgangs mit den Inhalationsgeräten auch einen Erfahrungsaustausch mit anderen Patienten im Rahmen der Schulung wünschen würden. Dies würde eine Möglichkeit zu einem interaktiven Feedback darstellen. McKenna et al. beschreiben, dass auch der direkte Austausch zwischen Arzt und Patient sehr wichtig ist, um Diskrepanzen über die bestmögliche Behandlung und das erhoffte Behandlungsergebnis besprechen und minimieren zu können <sup>41</sup>. Der Nutzen verschiedener Feedback-Mechanismen konnte in mehreren klinischen Studien gezeigt werden <sup>8,21,45</sup> und wird auch von Denyer et al. und Dhand et al. in ihren Arbeiten beschrieben <sup>9,10</sup>. Patienten empfinden eine Rückmeldung als „beruhigend und angenehm“ <sup>10</sup>. Moderne Inhalationsgeräte, wie z.B. das von 36% der von uns befragten Patienten genutzte I-neb-Inhalationsgerät, nutzen einen Feedback-Mechanismus, der die Patienten mit visuellen, akustischen und taktilen Signalen über eine erfolgreich abgeschlossene Inhalation informiert. Auch vielen unserer Patienten ist diese Rückversicherung wichtig, zusätzlich besteht der Wunsch, sich interaktiv mit anderen Patienten und den behandelnden Ärzten austauschen zu können.

Die in der Studie von Takemura et al. beschriebenen Asthma-Patienten zeigten eine verbesserte Lebensqualität und bessere klinische Ergebnisse, wenn sie die Therapieempfehlungen einhielten <sup>59</sup>. Ebenso beschreiben Goodman et al. eine Verschlechterung der Lebensqualität durch Nichteinhalten der Therapieempfehlungen. Dabei würden nicht die Inhalationen als störend oder zu zeitaufwendig empfunden, oft fehle das Verständnis für die Notwendigkeit der Therapie, was zum Abweichen von der Therapieempfehlung führte <sup>21</sup>.

81% der von uns befragten Patienten gaben an, die Inhalationen wie empfohlen durchgeführt zu haben. Zu den am häufigsten genannten Gründen für das Nichteinhalten der Therapieempfehlung gehörten

unerwünschte Wirkungen wie Flush, Kopfschmerzen, Kieferschmerzen, Nasenbluten und Hypotonie. Dabei geht man davon aus, dass eine inhalative Therapie im Allgemeinen deutlich weniger unerwünschte Wirkungen hervorruft als die systemische Gabe desselben Medikaments<sup>52</sup>. Auch wurden Schwierigkeiten beschrieben, die wiederholten Inhalationen in den Tagesablauf zu integrieren, was in Teilen den oben genannten Beobachtungen von Goodman et al. widerspricht<sup>21</sup>.

#### **4.2 Klinische Symptomatik, Leistungsfähigkeit, hämodynamische Parameter und Laborwerte**

Die klinische Symptomatik (NYHA-Klasse), die Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke), sowie hämodynamische Parameter wurden bei vielen aktuellen Studien als Endpunkte genutzt<sup>50</sup>. Diese Werte können bei der Abgrenzung von stabilen und instabilen Patienten helfen und somit auch zur prognostischen Einschätzung und Therapieentscheidung beitragen<sup>28</sup>.

Auch in unserer Betrachtung wird auf diese Werte - neben der Lebensqualität - besonderes Augenmerk gelegt.

In den von uns erhobenen Daten sind unter der Inhalationstherapie mit Iloprost Verbesserungen der NYHA-Klasse, der 6MWD, von Laborwerten (z.B. BNP, Harnsäure), sowie von hämodynamischen Parametern (z.B. mPAP, CO, PVR, CI) nachzuvollziehen. Diese Ergebnisse entsprechen anderen Studien über die Therapie mit inhalativem Iloprost und konnten somit von uns bestätigt werden (z.B. <sup>18,46,48,51</sup>).

Die Veränderung der funktionellen Klasse nach NYHA war bei den von uns untersuchten Patienten hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

11 (24%) Patienten verbesserten ihre funktionelle Klasse, 30 (65%) blieben unverändert und 5 (11%) verschlechterten sich.

Olschewski et al. beschreiben mit unseren Daten übereinstimmende Veränderungen der NYHA-Klasse nach 12-wöchiger Therapie mit inhalativem Iloprost. Dabei beobachteten sie bei 24% der Patienten eine

Verbesserung der funktionellen Klasse, bei 64% keine Veränderung und bei 6% eine Verschlechterung <sup>48</sup>.

Auch unter anderer Medikation wurden ähnliche Veränderungen der NYHA-Klasse beschrieben. Unter Langzeit-Behandlung mit Sildenafil wird eine Verbesserung der funktionellen Klasse bei 29% (n=81), keine Veränderung bei 31% (n=86) und eine Verschlechterung bei 5% (n=15) der Patienten beschrieben (SUPER-2-Studie) <sup>54</sup>. Unter Bosentan verbesserten 42% der Patienten ihre funktionelle Klasse <sup>53</sup>.

Die Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke bei den von uns untersuchten Patienten entspricht im Mittel einer Verbesserung von 40m ( $314,2 \pm 128,8$ m vs.  $354,4 \pm 131$ m) und ist damit hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Nach 12-wöchiger Therapie mit inhalativem Iloprost beschreiben Olschewski et al. eine im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikante Verbesserung der 6MWD von 36m ( $p = 0,004$ ) <sup>48</sup>. Reichenberger et al. konnten nach diesem Zeitraum eine Verbesserung von 48m nachweisen ( $p < 0,05$ ) <sup>51</sup>.

Auch in Studien bezüglich der Wirksamkeit anderer Medikamente werden signifikante Verbesserungen der 6MWD beschrieben. Unter Bosentan beobachteten Rubin et al. eine Verbesserung um 36m ( $p < 0,001$ ) <sup>53</sup>. Die Kombination von Bosentan und Epoprostenol, wurde in der BREATHE-2-Studie untersucht. Dabei ergab sich eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um 68m <sup>29</sup>. Die alleinige Therapie mit intravenösem Epoprostenol ergab eine Verbesserung um 32m, verglichen mit einer Verminderung um 15m in der Placebo-Vergleichsgruppe ( $p < 0,003$ ) <sup>20</sup>. Bei Therapie mit Sildenafil konnte in der zulassungsrelevanten SUPER-1-Studie eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke um 54m gezeigt werden <sup>15</sup>. Mathai et al. beobachteten unter Kombinationstherapie von Bosentan und Sildenafil eine Verbesserung von 46m ( $p = 0,05$ ) <sup>39</sup>.

Die Verbesserung des Borg-Index von 4 (deutlich atemlos) auf 3 (mäßig atemlos) deutet auf eine Verbesserung des subjektiven Befindens während körperlicher Belastung (hier: 6-Minuten-Gehtest) hin, obwohl die Änderung statistisch nicht signifikant ist ( $p = 0,09$ ).



Auch Humbert et al. beschreiben eine nicht signifikante Verbesserung um eine Einheit auf der Borg-Skala (unter Placebo/Epoprostenol) <sup>29</sup>.

Der mPAP unseres Patientenkollektives lag zum Baseline-Zeitpunkt im Mittel bei  $56,8 \pm 14,1$  mmHg und unter Iloprosttherapie bei  $54,2 \pm 13,4$  mmHg. Diese Verbesserung um 2,6 mmHg ist nicht signifikant ( $p=0,08$ ).

Die Verbesserung des Herzminutenvolumens (CO) in unserem Patientenkollektiv um 0,5 l/min (von  $3,82 \pm 0,96$  l/min auf  $4,3 \pm 1,4$  l/min) ist statistisch ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,8$ ).

Auch die Verminderung des Lungengefäßwiderstandes (PVR) um  $134,8 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  (von  $1104,9 \pm 469,5 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$  auf  $970,1 \pm 640,3 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,8$ ;  $n=57$ ).

Der Herzindex (CI) verbesserte sich nicht signifikant von  $2,12 \pm 0,53$  l/min/m<sup>2</sup> auf  $2,47 \pm 0,72$  l/min/m<sup>2</sup> (um  $0,35$  l/min/m<sup>2</sup>) ( $p=0,9$ ;  $n=57$ ).

Auch Olschewski et al. beschreiben weitestgehend unveränderte hämodynamische Werte (z.B. mPAP, CO, PVR) unter inhalativer Iloprost-Therapie, wohingegen in der Placebo-Gruppe eine Verschlechterung beobachtet wurde <sup>48</sup>. Konstante hämodynamische Parameter gelten in der Behandlung der PAH als Therapieerfolg <sup>50</sup>.

Der Vergleich mit diesen Arbeiten verdeutlicht die Plausibilität unserer Ergebnisse.

Die Veränderung der Harnsäure, die als Hypoxiemarker von uns zum Baseline- und zum Follow-up-Zeitpunkt bestimmt wurde, war statistisch nicht signifikant ( $7,2 \pm 2,3$  mg/dl vs.  $6,97 \pm 2,3$  mg/dl) ( $p=1,85$ ).

Die signifikante Verminderung des BNP von  $208,5 \pm 248,8$  ng/l auf  $125 \pm 330$  ng/l ( $p=0,00035$ ) kann Ausdruck einer deutlichen Verminderung der Herzbelastung sein. Die Plasmaspiegel dieses Biomarkers sind geeignete Parameter zum therapeutischen Monitoring <sup>40</sup>, sodass auch diese Ergebnisse auf einen Erfolg der Iloprost-Therapie hinweisen.

Ein signifikanter Abfall des BNP-Spiegels ( $>15\%$ /Jahr) geht laut Mauritz et al. sogar mit einer niedrigeren Mortalität einher <sup>40</sup>. Auch diese Verbesserung der

Laborwerte kann als Erfolg der Therapie mit inhalativem Iloprost gewertet werden.

Die Laborwerte, die eine Nierenfunktionseinschränkung anzeigen können, lagen im Mittel nicht innerhalb der Referenzbereiche.

Das Kreatinin lag im Mittel bei  $1,26 \pm 0,37 \text{ mg/dl}$  und damit über dem Referenzbereich von  $1,1 \text{ mg/dl}$ .

Die Kreatinin-Clearance lag bei  $45 \pm 26 \text{ ml/min}$  und damit unter dem Referenzbereich für das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektives <sup>24</sup>.

Der Serumharnstoff lag bei  $51,71 \pm 28,39 \text{ mg/dl}$  und somit knapp über dem Referenzbereich von  $12\text{-}50 \text{ mg/dl}$  <sup>24</sup>.

Diese Ergebnisse weisen auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion hin, deren Ursache im Rahmen einer PAH eine Herzinsuffizienz sein kann.

Die von uns betrachteten Werte der Leberenzyme lagen im Mittel im Normbereich der Enzymaktivität (GOT  $34,21 \pm 27,63 \text{ U/l}$ , GPT  $24 \text{ U/l} \pm 20,5 \text{ U/l}$ , GGT  $39,5 \pm 92 \text{ U/l}$ , CHE  $7934,4 \pm 2400,54 \text{ U/l}$ ) <sup>24</sup>, sodass eine normale Leberfunktion bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten wahrscheinlich ist.

Beide von uns in die Studie aufgenommenen Lungenfunktionsparameter lagen innerhalb der Referenzbereiche.

Der Tiffeneau-Index als klinischer Parameter einer pulmonalen Obstruktion lag mit  $73,5 \pm 8,1\%$  im Referenzbereich für das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenkollektives <sup>24</sup>. Ebenso lag die totale Lungenkapazität mit im Mittel  $98,5\%$  innerhalb der Norm.

Der maximale Sauerstoffabfall (max.  $\text{O}_2$  decrease) während der Erfassung der 6MWD ( $83 \pm 12\%$  vs.  $86 \pm 10\%$ ), die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$  max.) während der Spiroergometrie ( $12,2 \pm 3,6 \text{ ml/kg/min}$  vs.  $12,5 \pm 4,01 \text{ ml/kg/min}$ ) und die Diffusionskapazität der Lunge für

Kohlenmonoxid (DLCOc) ( $56 \pm 25,4\%$  vs.  $53 \pm 20\%$ ) veränderten sich nur marginal.

Diese Ergebnisse waren zu erwarten, da es bei einer PAH durch das vaskuläre Remodeling typischerweise zu einer Diffusionseinschränkung kommen kann, die Lungenfunktion aber im Allgemeinen normal bleibt <sup>37,62,65</sup>.

### **4.3 Lebensqualität und Fragebögen zur Lebensqualität**

Da die Schwere der Erkrankung von jedem Menschen unterschiedlich wahrgenommen wird, können Veränderungen der gut messbaren Parameter wie z.B. der Hämodynamik nicht automatisch auf eine Veränderung der Lebensqualität schließen lassen <sup>5</sup>. Dabei ist es möglich, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit der NYHA-Klasse, sowie der 6MWD zu korrelieren. Auch in unserem Patientenkollektiv konnten wir signifikante Korrelationen zwischen der Lebensqualität und der NYHA-Klasse bzw. der 6MWD nachweisen. Dabei korrelierte die NYHA-Klasse in den Bereichen Mobilität ( $p=0,02$ ), Versorgen ( $p=0,003$ ), allgemeine Tätigkeiten ( $p=0,003$ ) und Schmerzen ( $p=0,002$ ) mit der Lebensqualität, die 6MWD in den Bereichen Mobilität ( $p=0,06$ ), Versorgen ( $p=0,004$ ) und allgemeine Tätigkeiten ( $p=0,002$ ).

Peacock et al. bezeichnen die Lebensqualität als wichtigsten Endpunkt in der Beurteilung der Effizienz einer medikamentösen Therapie <sup>50</sup>. Das Missverhältnis zwischen den objektiven medizinischen Parametern und der persönlichen Zufriedenheit bleibt jedoch häufig bestehen <sup>5</sup>, sodass die zusätzliche und unabhängige Einschätzung der Lebensqualität jedes einzelnen Patienten anzustreben wäre <sup>55</sup>. Zur Darstellung könnte sich ein genormter und auf die Erkrankung der pulmonalen Hypertonie abgestimmter Lebensqualitätsfragebogen eignen, wobei sich in diesem Bereich bisher kein einzelner Bogen etablieren konnte <sup>5</sup>. Verschiedene entwickelte Lebensqualitätsfragebögen weisen eine unterschiedliche Aussagekraft bezüglich der Korrelation zwischen Lebensqualität und den untersuchten Parametern (6MWD, NYHA-Klasse und hämodynamischen Werten) auf,

wobei der Minnesota Living with Heart Failure (MLWHF) und der SF-36 von Chua et al. als nützliche Hilfsmittel zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten mit pulmonaler Hypertonie bewertet werden<sup>5</sup>. Andere Arbeiten hingegen bescheinigen auch den angesprochenen Fragebögen (SF-36, sowie EuroQuol und Nottingham Health Profile (NHP)) eine nur begrenzte Aussagekraft bei der Beurteilung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie<sup>41,48</sup>. Bedenken äußerte auch die Food and Drug Administration (FDA) (*behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA*). Kulturelle Unterschiede, verschiedene Bewertungsmaßstäbe und die subjektive Einschätzung der Patienten könnten das Ergebnis von Fragebögen beeinflussen und somit die Vergleichbarkeit erschweren<sup>42</sup>.

Der erste PAH-spezifische Fragebogen ist der Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR)<sup>41</sup>. Dabei werden die Bereiche Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Symptome und Aktivität erfragt. Der Fragebogen wurde in Großbritannien entwickelt und ist mittlerweile auch für die USA und Kanada validiert<sup>4,6</sup>.

In verschiedenen Studien wird der Fragebogen als Messinstrument der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität angewandt, z.B.<sup>4,56,60</sup>. Auch eine routinemäßige Anwendung wird aufgrund der Zuverlässigkeit und Validität empfohlen<sup>6</sup>. Batal et al. konnten Korrelationen von funktioneller Klasse, 6MWD mit der Aktivitätsskala des CAMPHOR-Fragebogens nachweisen<sup>4</sup>.

Die von uns verwendeten Fragebögen orientierten sich am SF-36 sowie dem EQ-5D (EuroQuol).

Eine von Shafazand et al. befragte Gruppe von Patienten mit pulmonaler Hypertonie beschrieb Angst, Traurigkeit, niedriges Selbstwertgefühl, abnehmende soziale Kontakte, zunehmende Abhängigkeit von Familienmitgliedern und das Gefühl des Kontrollverlustes als Hauptfaktoren, die ihre Lebensqualität einschränkten<sup>55</sup>.

Die von uns abgefragten Bereiche der Lebensqualität waren die Mobilität, das eigenständige Versorgen, allgemeine Tätigkeiten, wie z.B. die Ausübung eines Berufes oder eines Studiums und Freizeitaktivitäten, Schmerzen und

körperliche Beschwerden, sowie Angst und Niedergeschlagenheit als Ausdruck einer psychischen Belastung.

Nur 2 – 6% der von uns befragten Patienten gaben starke Einschränkungen von körperlichem oder psychischem Wohlbefinden oder im Bereich der Mobilität an. 13% berichteten über starke Einschränkungen im Bereich des eigenständigen Versorgens und von allgemeinen Tätigkeiten. Jeweils alle übrigen Patienten gaben keine oder nur mäßige Einschränkungen in den abgefragten Bereichen der Lebensqualität an.

Verglichen mit der Situation vor Beginn der Inhalationen beschrieben 80% der Patienten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes.

Die Frage war so formuliert, dass nicht spezielle Aspekte, sondern eine Einschätzung im Allgemeinen - Gesundheit und Lebensqualität - abgefragt wurde. Auch Takemura et al. beobachteten bei Asthmapatienten, die eine Inhalationstherapie wie empfohlen umsetzten, weniger Exazerbationen, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität <sup>59</sup>.

Geht man davon aus, dass die überwiegende Anzahl von Patienten (82%) die Inhalationen wie empfohlen durchgeführt hat und diese Gruppe in den Fragebögen über eine mittlere bis gute Lebensqualität berichtet, stützt dies die Beobachtungen von Takemura et al. und Goodman et al., dass die Umsetzung der Therapieempfehlung zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann <sup>21,59</sup>.

#### **4.4 Begrenzungen der vorliegenden Arbeit**

Als Einschränkung der Aussagekraft unseres Fragebogens muss angemerkt werden, dass die Angaben nur zu einem Zeitpunkt (Follow-up-Zeitpunkt) erfasst wurden. Somit kann kein Verlauf dargestellt werden, da vor Beginn der Inhalationen keine entsprechenden Daten erhoben wurden.

76% der von uns befragten Patienten gaben jedoch eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, verglichen mit der Situation vor Beginn der Inhalationen, an. Dies ist eine Verlaufsaussage, die mit den Beobachtungen der zitierten Studien übereinstimmt <sup>21,59</sup>.

Der verwendete Fragebogen wurde von uns selbst erstellt, was eine weitere Einschränkung der Aussagekraft darstellt. Somit ist es nicht möglich, die Ergebnisse direkt mit anderen, eventuell größeren Studien zu vergleichen. Wie oben bereits erwähnt, existiert bisher jedoch auch noch kein einzelner Fragebogen, der sich zur Beurteilung des Gesundheitszustandes von Patienten mit pulmonaler Hypertonie etabliert hätte. Die Aussagekraft von den bisher verwendeten Bögen wird in verschiedenen Studien unterschiedlich beurteilt <sup>5,41,48</sup>.

Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Entwicklung und Einführung eines Messinstrumentes, welches eine einheitliche und vergleichbare klinische Beurteilbarkeit ermöglichen würde.

#### **4.5 Fazit**

Die Lebensqualität von Patienten mit PAH ist ein wichtiges Maß in der Beurteilung eines Therapieerfolges. Verbesserungen der Lebensqualität korrelieren dabei mit anderen wichtigen Verlaufsparemtern der PAH.

## 5 Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie ist eine Erkrankung, die durch Vasokonstriktion und Remodeling der kleinen Pulmonalgefäße gekennzeichnet ist. Dabei besteht ein Mangel an endogenem Prostazyklin.

Prostazyklin und seine Analoga sind potente Vasodilatoren, die außerdem antithrombotisch, antiinflammatorisch und antiproliferativ wirken. Daher eignen sie sich für die spezifische Therapie der pulmonalen Hypertonie. Sie können auf unterschiedliche Weise substituiert werden. Die organspezifische Deposition bei der Therapie mit inhalativem Iloprost ermöglicht es dabei, systemische Nebenwirkungen zu minimieren und therapieassoziierte Komplikationen zu reduzieren.

Die vorliegende Arbeit stellt eine Verlaufsbeobachtung von 71 Patienten dar, die an unterschiedlichen Formen der PAH erkrankt sind und eine inhalative Iloprost-Therapie erhalten. Neben hämodynamischen Verlaufsparemtern, Laborwerten und Lungenfunktionsparametern wurden durch Fragebögen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Compliance erfasst. So wurde eine Einschätzung des Befindens der Patienten möglich und es konnten Schwierigkeiten in der Umsetzung der Therapieempfehlung herausgearbeitet werden. In diesem Umfang gibt es neben dieser Arbeit bisher keine Verlaufsbeobachtung von Patienten unter inhalativer Iloprost-Therapie, die Aspekte der Lebensqualität mit einschließt.

Die Dokumentation der prognostisch relevanten Parameter erfolgte zum Einen vor Beginn der Inhalationstherapie, zum Anderen zum Zeitpunkt des aktuellen Arztbriefes im Zeitraum der Datenerfassung (November 2007 bis Februar 2009). Dabei wurden die NYHA-Klasse, die 6MWD, Untersuchungsergebnisse des Rechtsherzkatheters (mPAP, PVR, CO, CI) und Laborwerte (Harnsäure, (pro-)BNP) jeweils zum Baseline- und zum Follow-up-Zeitpunkt erfasst. Zum Follow-up-Zeitpunkt erhielten die Patienten zusätzlich einen selbst erstellten Fragebogen zu Aspekten der Lebensqualität.

In den von uns erhobenen Daten sind unter der Inhalationstherapie mit Iloprost Verbesserungen der NYHA-Klasse, der 6MWD, von Laborwerten

---

(z.B. Harnsäure, BNP), sowie von hämodynamischen Parametern (z.B. mPAP, PVR, CO, CI) nachzuvollziehen. 80% der Patienten gaben im Fragebogen eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, verglichen mit der Situation vor Beginn der Inhalationen, an. Außerdem konnten signifikante Korrelationen zwischen der Lebensqualität und der NYHA-Klasse bzw. der 6MWD nachgewiesen werden.

Die Verbesserungen der untersuchten Verlaufsparemeter sowie der Lebensqualität der Patienten verdeutlichen den Nutzen der Therapie mit inhalativem Iloprost.



## 6 Summary

Pulmonary Hypertension is a disease which is characterized by vasoconstriction and remodeling of the small pulmonary vessels. Thereby a lack of endogenous prostacyclin is existent.

Prostacyclin and its analogues are potent vasodilators, which also act anti-thrombotic, anti-inflammatory and anti-proliferative. Thus they are suited for the specific therapy of pulmonary Hypertension. They can be applied in different ways. The organ-selective deposition of inhaled iloprost minimizes systemic side effects and reduces therapy-associated complications.

The present work observes 71 patients who suffer from different forms of pulmonary Hypertension and receive inhaled iloprost as therapy. In addition to hemodynamic measurements, laboratory values and pulmonary function parameters questionnaires were used to determine aspects of health-related quality of life and of compliance. In this way the condition of the patients could be examined and difficulties with the application of the inhalations could be revealed. For the first time for such a quantity of subjects the progression parameters of patients with pulmonary Hypertension, including aspects of quality of life, were evaluated.

The documentation of prognostic relevant parameters was performed before the inhalations were started and also at the date of the current medical report in the period of data collection (November 2007 – February 2009). NYHA-class, 6MWD, examination results of the right-heart-catheterization (mPAP, PVR, CO, CI), laboratory values (uric acid, (pro-)BNP) were recorded at the moment of baseline and follow-up. Additionally the patients received a questionnaire concerning aspects of their quality of life.

The results show improvements of NYHA-class, 6MWD, laboratory values (uric acid, BNP) and also hemodynamic measurements (i.e. mPAP, PVR, CO, CI) during the inhalation therapy with iloprost. 80% of patients described an improved state of health compared with the situation before the start of inhalations. Furthermore significant correlations between quality of life and NYHA-class, respectively 6MWD could be shown.

---

The improvements of prognostic relevant parameters and also of quality of life emphasize the benefits from the therapy with inhaled iloprost.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Badesch, D. B. et al.** Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S55-S66 (2009).
2. **Badesch, D. B. et al.** Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension, *J. Am. Coll. Cardiol.* **43**, 56S-61S (2004).
3. **Barst, R. J. et al.** Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S78-S84 (2009).
4. **Batal, O. Khatib, O. F. Bair, N. Aboussouan, L. S. & Minai, O. A.** Sleep Quality, Depression, and Quality of Life in Patients with Pulmonary Hypertension, *Lung* (2010).
5. **Chua, R. Keogh, A. M. Byth, K. & O'Loughlin, A.** Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension, *Intern Med J* **36**, 705–710 (2006).
6. **Coffin, D. et al.** Adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) into French-Canadian and English-Canadian, *Can. Respir. J.* **15**, 77–83 (2008).
7. **D'Alonzo, G. E. et al.** Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry, *Ann. Intern. Med.* **115**, 343–349 (1991).
8. **Denyer, J. Black, A. Nikander, K. Dyche, T. & Prince, I.** Domiciliary experience of the Target Inhalation Mode (TIM) breathing maneuver in patients with cystic fibrosis, *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* **23 Suppl 1**, S45-54 (2010).
9. **Denyer, J. & Dyche, T.** The Adaptive Aerosol Delivery (AAD) technology: Past, present, and future, *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* **23 Suppl 1**, S1-10 (2010).
10. **Dhand, R.** Intelligent nebulizers in the age of the Internet: The I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) system, *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* **23 Suppl 1**, iii–v (2010).
11. **Ewert, R. Gläser, S. Bollmann, T. & Schäper, C.** Inhaled iloprost for therapy in pulmonary arterial hypertension, *Expert Rev Respir Med* **5**, 145–152 (2011).
12. **Ewert, R. Schäper, C. Halank, M. Gläser, S. & Opitz, C. F.** Inhalative iloprost - pharmacology and clinical application, *Expert Opin Pharmacother* **10**, 2195–2207 (2009).

- 
13. Gabler Wirtschaftslexikon. gesundheitsbezogene Lebensqualität, online im Internet. Available at <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/18103/gesundheitsbezogene-lebensqualitaet-v9.html>.
  14. **Gaine, S. P. & Rubin, L. J.** Primary pulmonary hypertension, *Lancet* **352**, 719–725 (1998).
  15. **Galiè, N. et al.** Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.* **353**, 2148–2157 (2005).
  16. **Galiè, N. et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *Eur. Heart J.* **30**, 2493–2537 (2009).
  17. **Ghofrani, H. A. et al.** [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010], *Dtsch. Med. Wochenschr.* **135 Suppl 3**, S87-101 (2010).
  18. **Ghofrani, H. A. et al.** Aktuelle Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie, *Pneumologie* 2010, 192–199 (2010).
  19. **Ghofrani, H. A. et al.** Future Perspectives for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S108-S117 (2009).
  20. **Gomberg-Maitland, M. & Olschewski, H.** Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* **31**, 891–901 (2008).
  21. **Goodman, N. Morgan, M. Nikander, K. Hinch, S. & Coughlin, S.** Evaluation of patient-reported outcomes and quality of life with the I-neb AAD system in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* **23 Suppl 1**, S61-70 (2010).
  22. **Grünig, E. et al.** [Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010], *Dtsch. Med. Wochenschr.* **135 Suppl 3**, S67-77 (2010).
  23. **Hassoun, P. M. et al.** Inflammation, Growth Factors, and Pulmonary Vascular Remodeling. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S10-S19 (2009).
  24. **Herold, G.** *Innere Medizin 2010. Eine vorlesungsorientierte Darstellung* (Herold, Köln, 2009).
  25. **Herve, P. et al.** Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis, *Clin. Chest Med.* **22**, 451–458 (2001).

- 
26. **Hinz, A. Klaiberg, A. Brähler, E. & König, H.-H.** Der Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D: Modelle und Normwerte für die Allgemeinbevölkerung, *Psychother Psychosom Med Psychol* **56**, 42–48 (2006).
  27. **Hoeper, M. M.** [Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives], *Pneumologie* **64**, 577–582 (2010).
  28. **Hoeper, M. M. et al.** Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Europäische Leitlinie 2009, *Kardiologe* (2010).
  29. **Humbert, M. et al.** Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2, *Eur. Respir. J.* **24**, 353–359 (2004).
  30. **Humbert, M. & McLaughlin, V. V.** The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S1-S2 (2009).
  31. **Humbert, M. et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 1023–1030 (2006).
  32. **Keogh, A. M. et al.** Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S67-S77 (2009).
  33. **Klinke, R. Silbernagl, S. & Bauer, C.** *Lehrbuch der Physiologie. 55 Tabellen.* 4th ed. (Thieme, Stuttgart, 2003).
  34. **Kovacs, G. Berghold, A. Scheidl, S. & Olschewski, H.** Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review, *Eur. Respir. J.* **34**, 888–894 (2009).
  35. **Krug, S. Sablotzki, A. Hammerschmidt, S. Wirtz, H. & Seyfarth, H.-J.** Inhaled iloprost for the control of pulmonary hypertension, *Vascular health and risk management* **5**, 465–474 (2009).
  36. **Leschke, M. Wädlich, A. Waldenmaier, S. & Faehling, M.** Diagnostik der pulmonalen Hypertonie, *Internist (Berl)* **50**, 1086, 1088-90, 1092-100 (2009).
  37. **Ma, C. et al.** Key role of 15-lipoxygenase/15-hydroxyeicosatetraenoic acid in pulmonary vascular remodeling and vascular angiogenesis associated with hypoxic pulmonary hypertension, *Hypertension* **58**, 679–688 (2011).
  38. **Machado, R. D. et al.** Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S32-S42 (2009).
  39. **Mathai, S. C. et al.** Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* **29**, 469–475 (2007).

- 
40. **Mauritz, G.-J. et al.** Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension, *Am. J. Cardiol.* **108**, 1645–1650 (2011).
  41. **McKenna, S. P. Doughty, N. Meads, D. M. Doward, L. C. & Pepke-Zaba, J.** The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension, *Qual Life Res* **15**, 103–115 (2006).
  42. **McLaughlin, V. V. et al.** End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S97-S107 (2009).
  43. **Mereles, D. et al.** Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension, *Circulation* **114**, 1482–1489 (2006).
  44. **Morrell, N. W. et al.** Cellular and Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S20-S31 (2009).
  45. **Nikander, K. et al.** The Adaptive Aerosol Delivery system in a telehealth setting: patient acceptance, performance and feasibility, *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* **23 Suppl 1**, S21-7 (2010).
  46. **Olschewski, H. et al.** Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension, *Respiratory Medicine* **104**, 731–740 (2010).
  47. **Olschewski, H. et al.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension, *Chest* **124**, 1294–1304 (2003).
  48. **Olschewski, H. et al.** Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension, *N. Engl. J. Med.* **347**, 322–329 (2002).
  49. **Opitz, C. F. et al.** [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation – recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010], *Dtsch. Med. Wochenschr.* **135 Suppl 3**, S78-86 (2010).
  50. **Peacock, A. J. Naeije, R. Galiè, N. & Rubin, L.** End-points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension: have we made progress?, *Eur. Respir. J.* **34**, 231–242 (2009).
  51. **Reichenberger, F. et al.** Effects of nebulised iloprost on pulmonary function and gas exchange in severe pulmonary hypertension, *Respiratory Medicine* **101**, 217–222 (2007).
  52. **Rubin, B. K.** Air and soul: the science and application of aerosol therapy, *Respir Care* **55**, 911–921 (2010).
  53. **Rubin, L. J. et al.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension, *N. Engl. J. Med.* **346**, 896–903 (2002).

- 
54. **Rubin, L. J. et al.** Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2, *Chest* (2011).
55. **Shafazand, S. Goldstein, M. K. Doyle, R. L. Hlatky, M. A. & Gould, M. K.** Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension, *Chest* **126**, 1452–1459 (2004).
56. **Shoemaker, M. J. Wilt, J. L. Dasgupta, R. & Oudiz, R. J.** Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report, *Cardiopulm Phys Ther J* **20**, 12–18 (2009).
57. **Simonneau, G. et al.** Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, S43-S54 (2009).
58. **Taichman, D. B. et al.** Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension, *Respir. Res.* **6**, 92 (2005).
59. **Takemura, M. et al.** Repeated instruction on inhalation technique improves adherence to the therapeutic regimen in asthma, *J Asthma* **47**, 202–208 (2010).
60. **Tay, E. L. et al.** Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy, *Int. J. Cardiol.* **149**, 372–376 (2011).
61. **van Dyke, R. E. & Nikander, K.** Delivery of iloprost inhalation solution with the HaloLite, Prodose, and I-neb Adaptive Aerosol Delivery systems: an in vitro study, *Respir Care* **52**, 184–190 (2007).
62. **Voelkel, N. F. Douglas, I. S. & Nicolls, M.** Angiogenesis in chronic lung disease, *Chest* **131**, 874–879 (2007).
63. **Voswinckel, R. et al.** Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie, *Internist (Berl)* **50**, 1101-2, 1104-9 (2009).
64. **Wensel, R. et al.** Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing, *Circulation* **106**, 319–324 (2002).
65. **Woods, P. R. Taylor, B. J. Frantz, R. P. & Johnson, B. D.** A Pulmonary Hypertension Gas Exchange Severity (PH-GXS) Score to Assist With the Assessment and Monitoring of Pulmonary Arterial Hypertension, *Am. J. Cardiol.* **109**, 1066–1072 (2012).
66. **Zhang, H.-L. et al.** Acute responses to inhalation of Iloprost in patients with pulmonary hypertension, *Chin. Med. J.* **125**, 2826–2831 (2012).

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungen und Zeichen

<	kleiner
>	größer
≤	kleiner, gleich
≥	größer, gleich
µg	Mikrogramm
6MWD	six-minute-walk-distance (6-Minuten-Gehstrecke)
AAD	Adaptive Aerosol Delivery
ALK1	activin receptor-like kinase type 1
BMPR2	bone morphogenetic protein receptor type 2
BNP	brain natriuretic peptide
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (Fragebogen)
CCB	calcium channel blocker
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
CI	cardiac index (Herzindex)
CO	cardiac output (Herzminutenvolumen)
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
d	Tag
EQ-5D	EuroQuol five dimensions (Fragebogen)
ERA	Endothelinrezeptorantagonisten
ERS	European Respiratory Society
et al.	et altera
FDA	Food and Drug Administration
HIV	human immunodeficiency virus
hPAH	hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
iPAH	idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie
IQR	Interquartilsabstand
m	Meter
MLwHF	Minnesota Living with Heart Failure (Fragebogen)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPAP	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Nottingham Health Profile (Fragebogen)
NO	Stickstoffmonoxid



---

NT-pro BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzwert p
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PAP	pulmonal-arterieller Druck
PCH	pulmonale kapilläre Hämangiomatose
Peak VO <sub>2</sub>	maximale Sauerstoffnahme
PH	pulmonale Hypertonie
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung
PVR	peripheral vascular resistance
r	partieller Korrelationskoeffizient (Pearson)
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SF-36	short form 36 item (Fragebogen)
sog.	so genannt
VAS	visuelle Analogskala
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

## 8.2 In der Studie verwendeter Fragebogen

 Justus-Liebig-Universität Gießen	<b>UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH</b>	 Philipps-Universität Marburg
<b>Medizinische Klinik und Poliklinik 2</b> Standort Gießen		
Universitätsklinikum GI und MR GmbH, Ambulanz für Pulmonale Hypertonie Prof. Dr. A. Ghofrani Paul-Meimberg-Str. 5		

Fragebogen zur Anwendung von inhalativen Medikamenten (Ventavis®)  
bei Lungenhochdruck (pulmonale Hypertonie)

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

Im Rahmen einer Studie möchten wir Sie zu Ihrer Erkrankung pulmonale Hypertonie und Ihrem Umgang mit der medikamentösen Therapie befragen. Dafür bitten wir Sie, die umseitigen Fragen zu beantworten.

Die Auswertung der Fragebögen erfolgt anonymisiert, damit Ihre persönlichen Daten geschützt sind.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

\_\_\_\_\_  
H. Gall / Prof. Dr. A. Ghofrani

\_\_\_\_\_  
cand. med. Vera Menkel

Sollten Sie mit einem **I-Neb®-Gerät** inhalieren, bringen Sie bitte Ihr Gerät zur nächsten Untersuchung in der Lungenambulanz am Seltersberg mit.

**Bitte geben Sie den Fragebogen an das Pflegepersonal zurück.**

Universitätsklinikum  
Gießen und Marburg GmbH

Sitz der Gesellschaft: Gießen  
Amtsgericht Gießen HRB 6384

<http://www.uniklinikum-giessen.de>  
<http://www.med.uni-marburg.de>

Geschäftsführung

Gerard Meder (Vors.)  
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)  
Dr. Hans Jürgen Hackenberg

Prof. Dr. Martin L. Hansis  
Dr. Peter Mein  
Manfred Wiehl

Aufsichtsratsvorsitzender

Wolfgang Pföhler

Bitte markieren Sie jeweils  
das entsprechende Kästchen

1. Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am Besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz pro Gruppe machen.

**Beweglichkeit / Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen. ☐
- Ich habe einige Probleme herumzugehen. ☐
- Ich bin ans Bett gebunden. ☐

**Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen. ☐
- Es fällt mir schwer, für mich selbst zu sorgen. ☐
- Ich bin nicht in der Lage, für mich selbst zu sorgen. ☐

**Allgemeine Tätigkeiten**

(z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- / Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. ☐
- Es fällt mir schwer, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. ☐
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen. ☐

**Schmerzen / Körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden. ☐
- Ich habe erträgliche Schmerzen oder Beschwerden. ☐
- Ich habe große Schmerzen oder Beschwerden. ☐

**Angst / Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert. ☐
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert. ☐
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert. ☐

Verglichen mit meinem allgemeinen Gesundheitszustand vor Beginn der Inhalationstherapie ist mein heutiger Gesundheitszustand

- Besser ☐
- Im Großen und Ganzen etwa gleich ☐
- Schlechter ☐

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der Beste denkbare Gesundheitszustand ist mit „100“ gekennzeichnet, der Schlechteste mit „0“.	<i>bestdenkbarer Gesundheitszustand</i>
	100
	-
	90
	-
	80
	-
	70
	-
Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu „Ihr heutiger Gesundheitszustand“ mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am Besten wiedergibt.	60
	-
	50
<i>Ihr heutiger Gesundheitszustand</i> ■	-
	40
	-
	30
	-
	20
	-
	10
	-
	0
2. Konnten Sie die empfohlene Anzahl und Dauer der Inhalationen täglich durchführen?	<i>schlechtest denkbarer Gesundheitszustand</i>
Ja <input type="checkbox"/>	
Nein <input type="checkbox"/>	

Wenn Sie 'Nein' angekreuzt haben:

Warum konnten Sie die empfohlene Anzahl und Dauer der Inhalationen nicht täglich durchführen?

- |                                                                            |                          |                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|
| Mir fehlt die Zeit zur Durchführung der Inhalation.                        | <input type="checkbox"/> | <i>Bitte ein oder mehrere<br/>Kästchen markieren</i> |
| Ich habe Schwierigkeiten bei der Anwendung des Gerätes.                    | <input type="checkbox"/> |                                                      |
| Ich merke keine Besserung der Beschwerden.                                 | <input type="checkbox"/> |                                                      |
| Ich habe unangenehme Nebenwirkungen.                                       | <input type="checkbox"/> |                                                      |
| Mir fehlt die Rückmeldung des Arztes über die Auswirkungen der Inhalation. | <input type="checkbox"/> |                                                      |
| Die Inhalationen erscheinen mir nicht notwendig.                           | <input type="checkbox"/> |                                                      |
| Andere Gründe: _____                                                       | <input type="checkbox"/> |                                                      |

3. Wie wichtig ist Ihnen ein vertrauensvolles Verhältnis zwischen Ihnen und dem Sie behandelnden Arzt für die erfolgreiche Behandlung Ihrer Erkrankung?

- |                  |                          |
|------------------|--------------------------|
| wichtig          | <input type="checkbox"/> |
| nicht so wichtig | <input type="checkbox"/> |

4. Zu Beginn Ihrer Therapie mit Ventavis® haben Sie an einer Einweisung für die Handhabung Ihres Inhalationsgerätes teilgenommen.  
Denken Sie, eine Wiederholung dieser Schulung nach einiger Zeit würde Sinn machen und würden Sie daran teilnehmen?

- |      |                          |
|------|--------------------------|
| Ja   | <input type="checkbox"/> |
| Nein | <input type="checkbox"/> |

Vielen Dank!

## **9 Danksagung**

Allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. Werner Seeger für die Möglichkeit einer Promotion an seiner Klinik.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie die konstruktiven und weitreichenden Anregungen bei der Planung und Umsetzung der Arbeit.

Herrn Dr. med. Henning Tiede danke ich herzlich für seine stetige und inspirierende Unterstützung und seine Geduld bei der Betreuung meiner Promotion. Ich habe mich immer sehr gut betreut und aufgehoben gefühlt, vielen Dank!

Mein großer Dank gilt auch dem gesamten Team der Lungenambulanz des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen. Durch die gute Zusammenarbeit wurde die Datenerhebung und auch die Arbeit mit den Fragebögen erst möglich.

Vielen Dank an alle Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Meiner kleinen und großen Familie danke ich von Herzen für ihre Unterstützung, ihr Vertrauen und ihre Liebe.

Eva Richter und Maikel Schulz, Mira Colzman und Timm Schäfer, Nina Mücke, Benjamin Saß und Benjamin Hampel danke ich für ihre Begleitung und die gemeinsame Zeit in Gießen, ihre Motivation, ihre Ideen, ihre Vorschläge und Korrekturen, die Ablenkungen, das gemeinsame Essen und die frische Luft.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5944-6



9 783835 195944 6